L'USAGE DES MÉDICAMENTS :

Une recension de la littérature s'y rapportant

RAPPORT DES Drs
G. CARRUTHERS
T. GOLDBERG
H. SEGAL
E. SELLERS

1987

320 F-7167
ISBN 0-7725-2765-0

DEPARTMENT OF HEALTH ADMINISTRATION
COMMUNITY HEALTH DIVISION
McMURRICH BUILDING
(416) 978-2047

FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITY OF TORONTO
TORONTO. ONTARIO. CANADA
M5S 1A8

LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT

L'honorable Murray Elston
Ministre de la Santé
Province de l'Ontario
Queen's Park
Toronto (Ontario)

Monsieur le Ministre,

Nous avons l'honneur et le plaisir de vous communiquer le Rapport ci-joint, intitulé : «L'USAGE DES MÉDICAMENTS : Une recension de la littérature s'y rapportant».

Pour la rédaction de ce rapport, nous avons bénéficié du précieux concours de M. David Zakus, BSc, MES. M. Zakus, étudiant de troisième cycle au Département de gestion de la santé (Department of Health Administration) de la Faculté de Médecine de l'Université de Toronto, qui a réalisé un important travail de recherche et de rédaction.

Nous endossons, à titre d'auteurs du rapport, la responsabilité intégrale de l'interprétation et de la synthèse des publications qui en font l'objet, tout en rendant hommage à la participation de nombreux collaborateurs à notre œuvre de recension et d'analyse.

Veuillez agréer, Monsieur le Ministre, les assurances de notre très haute considération.

/cal
p.j.

G. Carruthers

H. Segal

T. Goldberg

E. Sellers

Remerciements

Outre les auteurs principaux, de nombreux collaborateurs ont participé au travail de recherche et d'analyse qui a permis la préparation du présent Rapport.

Nous tenons à remercier tout particulièrement M. David Zakus, étudiant de troisième cycle du Département de gestion de la santé de la Faculté de Médecine de l'Université de Toronto, Mmes Elaine Ostfield et Janice Maser, attachées de recherche à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Toronto, Mme Gail Somer, première attachée de recherche de la Fondation de recherche sur la toxicomanie, de Toronto, et Mme Lila Heilbrunn, bibliothécaire de l'Université Western Ontario.

Nous tenons également à exprimer notre reconnaissance envers Mmes Désirée Chanderbhan et Sonia Wadhwani, qui, travaillant de concert, ont non seulement dactylographié l'ensemble du texte, mais ont encore coordonné et enregistré, à l'aide de programmes d'ordinateur, les nombreuses références contenues dans le présent rapport.

SYNTHÈSE

Nous avons réalisé une vaste recension de la littérature relative à l'usage de produits de prescription médicale, et rédigé le présent rapport pour en présenter les résultats.

Le problème posé par l'usage des médicaments intéresse autant les médecins et les pharmaciens que les consommateurs. Du point de vue du médecin, l'acte de prescription reste sans conteste problématique.

Pourquoi les médecins délivrent-ils des prescriptions inopportunes? Nous avons cerné plusieurs raisons :

a) la formation inadéquate des médecins dans les facultés, notamment à l'application quotidienne des connaissances pharmacologiques;

b) l'insuffisance des sources d'information dont disposent les praticiens quant aux propriétés et indications des médicaments;

c) le fait que les praticiens ne disposent pas du temps nécessaire pour étudier les médicaments nouveaux et évaluer le bien-fondé thérapeutique des assertions des compagnies de produits pharmaceutiques;

d) l'habitude qu'ont prise beaucoup de médecins de confier aux compagnies de produits pharmaceutiques le plus clair de leur formation continue en pharmacologie;

e) la vogue éphémère des produits de prescription médicale.

Le rapport recense plusieurs orientations possibles; celles qui suivent sont citées le plus fréquemment par les auteurs, qui leur attribuent les meilleures chances de résoudre les problèmes posés par l'usage inopportun des produits de prescription médicale:

a) l'usage de formulaires restreints;

b) la mise en œuvre à grande échelle de systèmes d'examen de l'usage des médicaments (Drug Utilization Review - DUR);

c) la réforme des pratiques de prescription, de dispensation et d'usage des médicaments, grâce à des techniques de sensibilisation;

d) la mise en œuvre de modes de dédommagement inédits, visant à modifier le jeu des intérêts dans la prescription et l'usage des médicaments;

e) des mesures d'encouragement à la création de structures parallèles de soins, qui valoriseraient la rentabilité tout en garantissant l'accessibilité et la qualité des services;

f) des mesures d'incitation à l'usage de produits génériques équivalents à des produits de marque mais moins coûteux, d'efficacité égale;

g) des rapprochements effectifs entre les bases de données réunissant des informations sur les diagnostics et celles intéressant la thérapeutique.

TABLE DES MATIÈRES

PAGE

ABRÉVIATIONS vi

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX viii

1. INTRODUCTION 1

1.1 L'examen de l'usage des médicaments - Introduction et généralités 1
1.2 L'usage des médicaments : trop ou trop peu? 11

2. RECENSION DES SOURCES DE DONNÉES, DES SYSTÈMES ET DES MÉTHODES 16

2.1 Principes généraux 16
2.2 L'examen de l'usage des médicaments en milieu hospitalier 18
2.3 Les systèmes nationaux et internationaux 19
2.3.1 Le Canada 19
2.3.2 Les États-Unis 20
2.3.2.1 Les États 22
2.3.2.2 L'ensemble des États-Unis 25
2.3.2.3 La Veterans' Administration (Département des Affaires des Anciens Combattants - VA) 28
2.3.2.4 Le système «Computerized On-line Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System» (COMPASS) 28
2.3.2.5 Les régimes indépendants d'assurance-maladie 30
2.3.3 Le Royaume-Uni 31
2.3.4 Les pays nordiques 37
2.3.4.1 La Suède 37
2.3.4.2 La Norvège 42
2.3.4.3 Le Danemark 43
2.3.4.4 La Finlande 44
2.3.4.5 L'Islande 46
2.3.5 L'Europe (hors du Royaume-Uni et des pays nordiques) 47
2.3.5.1 La République Fédérale d'Allemagne 47
2.3.5.2 L'Italie 47
2.3.5.3 Les Pays-Bas 47
2.3.5.4 L'Espagne 48
2.3.5.5 L'Israël 49
2.3.6 L'Australie 49
2.3.7 Le Tiers-Monde et l'OMS 51

Table des matières (suite) PAGE

3. LES FACTEURS AFFECTANT L'USAGE (Tendances en matière d'usage des médicaments) 55

4. LES TENDANCES EN MATIÈRE DE DÉPENSES PHARMACEUTIQUES 60

5. LES RÔLES 67

5.1 Le rôle des médecins 68
5.1.1 Comment définir la rationalité et le rôle du médecin dans la prescription? 70
5.1.2 La prescription rationnelle chez le médecin individuel : progression thérapeutique 71
5.1.3 Les prescriptions rationnelles au sein des structures de soins 72
5.1.4 Commentaire 74
5.2 Le rôle des pharmaciens 76
5.2.1 L'influence des pharmaciens sur les prescriptions 77
5.2.2 Les consultations 79
5.2.3 La gestion des risques et l'influence clinique 80
5.2.4 Les prescriptions 81
5.2.5 Commentaire 83
5.3 Le rôle des patients 84
5.4 La réglementation 85
5.4.1 Le recours à des professionnels prescrivants de substitution 86
5.4.2 La protection des brevets et la licence obligatoire 86
5.4.3 Les méthodes de remboursement des pharmaciens 90
5.4.4 Le partage des coûts 91
5.4.5 La substitution des médicaments génériques 92
5.5 Les effets du milieu sur l'usage : la publicité 94

6. L'INFLUENCE D'INTERVENTIONS SPÉCIFIQUES SUR L'USAGE DES MÉDICAMENTS 97

6.1 Les restrictions en milieu hospitalier 97
6.2 Les organismes prestateurs 99
6.2.1 L'établissement d'une structure de régime de médicaments 103
6.2.1.1 Les régimes privés 103
6.2.1.2 Les régimes publics 103
6.2.1.3 Les innovations 104
6.2.1.4 Commentaire 105

Table des matières (suite) PAGE

6.2.2 Le dédommagement et le remboursement des pharmacies 105
6.2.3 Le contrôle des coûts 106
6.3 Les interventions touchant l'information 107
6.3.1 L'enseignement de la pharmacologie et de la prescription rationnelle dans les Facultés de médecine 107
6.3.2 La formation médicale continue (FMC) 111
6.3.3 La publicité 116
6.3.4 Le pharmacien 118
6.3.5 Le patient 118
6.4 Les mécanismes de paiement des services pharmaceutiques 119
6.5 L'effet des formulaires hospitaliers sur l'usage des médicaments 120
6.5.1 Les formulaires et la pharmacothérapeutique rationnelle 121
6.5.2 Les formulaires et le contrôle des coûts 122
6.5.3 La sensibilisation 122
6.6 L'examen de l'usage des médicaments et les études de post-commercialisation 123

7. CONSTATATIONS AU SEIN DE POPULATIONS SPÉCIALES 126

7.1 Les personnes âgées 126
7.2 Les démunis 128
7.3 L'usage des médicaments chez les enfants 129
7.3.1 L'usage des médicaments chez les nouveau-nés 130
7.3.2 Les enfants hospitalisés 131
7.3.3 L'usage des médicaments dans les services d'urgence 132
7.3.4 L'usage des médicaments chez les enfants patients externes 133
7.3.5 L'usage des antibiotiques chez les enfants 134
7.3.6 L'usage des médicaments en vente libre chez les enfants 136
7.3.7 Commentaire 137
7.4 Les médicaments et la santé mentale 138
7.4.1 L'usage des médicaments psychotropes 138
7.4.2 Les somnifères 139
7.4.3 Les intoxications volontaires 141
7.4.4 La polypharmacie 142
7.4.5 Qui prescrit et qui consomme? 142
7.5 Les femmes 145
7.5.1 L'usage des médicaments pendant la grossesse 145
7.6 Les établissements 147
7.6.1 Les hôpitaux 147
7.6.2 L'usage des médicaments en milieu non-hospitalier 149
7.6.3 Les centres de soins pour patients externes 150
7.6.4 Les organisations d'entretien de la santé (HMO) 151
7.6.5 Les établissements de soins infirmiers spécialisés 152
7.6.6 Les établissements de soins infirmiers 153
7.6.7 Les dispensaires et cliniques externes 155
7.6.8 La contribution des pharmaciens 156

Table des matières (suite) PAGE

8. SOMMAIRE ET CONCLUSIONS 157

8.1 Y a-t-il un problème? 158
8.2 S'il existe un problème, quels en sont les éléments 158
8.2.1 Les médecins 158
8.2.2 Les pharmaciens 159
8.2.3 Les patients 159
8.3 Les solutions possibles à apporter au problème 161
8.3.1 Les formulaires 161
8.3.2 L'examen de l'usage des médicaments 163
8.3.3 L'usage de techniques de sensibilisation 164
8.3.4 La mise en œuvre de modes de dédommagement inédits 166
8.3.5 La création de structures parallèles de soins 167
8.3.6 Les mesures d'incitation à la substitution de produits génériques 168
8.3.7 La nécessité d'un système effectif de rapprochement 170

9. RÉFÉRENCES 171

10. BIBLIOGRAPHIE 191

ABRÉVIATIONS

AAC		*Actual acquisition cost* (coût réel d'acquisition)
APhA	-	*American Pharmaceutical Association* (Association pharmaceutique américaine)
ASHP	-	*American Society of Hospital Pharmacists* (Société américaine des pharmaciens hospitaliers)
ATC	-	Système de classification anatomique/thérapeutique/chimique (pays nordiques)
AWP	-	*Average Wholesale Price* (prix de gros moyen)
COMPASS	-	*Computerized On-line Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System* (Système informatisé interactif d'analyse et de surveillance de l'usage des produits pharmaceutiques du régime Medicaid) (É.-U.)
DDD	-	Dose quotidienne désignée (*Defined Drug Dose*)
DED	-	Dose-étalon d'exposition (*Defined Exposure Dose*)
DHSS	-	*Department of Health and Social Services* (Ministère de la Santé et des Services sociaux) (Royaume-Uni)
DUR	-	Examen de l'usage des médicaments (*Drug Utilization Review*)
EAC	-	*Estimated Acquisition Cost* (coût d'acquisition estimatif)
FMC	-	Formation médicale continue
FPC	-	*Family Practitioner Committee* (Comité des médecins de famille) (Royaume-Uni)
FT10	-	Formule d'ordonnance au Royaume-Uni
GPEP	-	Rapport *General Professional Education of the Physicians for the Twenty-first Century* (La formation professionnelle générale des médecins pour le vingt et unième siècle)
HID	-	Health Information Design, Inc. (É.-U.)
HIE	-	*(Rand) Health Insurance Experiment* (Expérience d'assurance-maladie [Rand]) (É.-U.)
HMO	-	*Health Maintenance Organization* (Organisation d'entretien de la santé)
ICD-9-CM	-	Classification internationale des maladies, vol. 9
IMS	-	Intercontinental Medical Statistics
JCAH	-	*Joint Commission on Accreditation of Hospitals* (Commission mixte d'agrément des hôpitaux) (É.-U.)
LSAB	-	Svensk Lakemedelsstatistik AB (Agence suédoise de statistique pharmacologique) (Suède)
MAC	-	*Maximum Allowable Cost* (coût maximum admissible)

MEAC	-	*Manufacturer Estimated Acquisition Costs* (coût d'acquisition estimatif du fabricant)
MMIS	-	*Medicaid Management Information System* (Système d'information de gestion du régime Medicaid) (É.-U.)
NDC	-	*National Drug Code* (Code pharmacologique national) (É.-U.)
NHS	-	*National Health Service* (Royaume-Uni)
PAL	-	*Prescription Advisory Leaflet* (notice de prescription)
PAS	-	*Professional Activity Study* (Étude des activités professionnelles)
PBS	-	*Pharmaceutical Benefits Scheme* (Australie)
PDS	-	Pharmaceutical Data Services (É.-U.)
PIP	-	*Pharmacy Incentives Plan* (Régime d'incitatifs pharmaceutiques)
PMS	-	*Post Marketing Surveillance* (étude de post-commercialisation)
PPA	-	*Prescription Pricing Authority* (Office de taxation des prescriptions) (Royaume-Uni)
PPI	-	*Patient Package Insert* (notice de renseignements)
PPO	-	*Preferred Provider Organization* (organisation de prestation préférentielle)
SIMS	-	*Supplemental Information on Medication* (notice complémentaire de renseignements pharmaceutiques)
VA	-	*Veterans' Administration* (Département des Affaires des Anciens Combattants) (É.-U.)
WEAC	-	*Wholesaler Estimated Acquisition Costs* (coût d'acquisition estimatif du grossiste)

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

		PAGE
Figure 1 :	Médicaments et appareils - pourcentage d'augmentation par rapport à l'année précédente	63
Figure 2 :	Médicaments et appareils - pourcentage du total des dépenses de santé	64
Figure 3 :	Médicaments et appareils - pourcentage du Produit national brut	65
Tableau 1 :	Nombre estimatif de produits de prescription médicale commercialisés dans certains pays	66
Tableau 2 :	Exemples de normes de prescription rationnelle	75
Tableau 3 :	Mesures possibles de restrictions pharmaceutiques en milieu hospitalier	99

1. INTRODUCTION

1.1 L'examen de l'usage des médicaments - Introduction et généralités

Il faut faire preuve de rigueur scientifique pour assurer l'innocuité et l'efficacité de l'usage des médicaments. Mahon et Godden abordent dans un éditorial du Journal de l'Association médicale canadienne (1973) le concept du contrôle de la thérapeutique. Les auteurs traitent des questions suivantes : le fait qu'on puisse se procurer couramment des médicaments; le fait qu'il soit admis de prendre des médicaments; les rapports entre le patient et le médecin; la satisfaction qu'est censée procurer au patient une prescription pour un ou plusieurs médicaments bien précis; le fait que les structures de soins poussent les patients à visiter fréquemment leur médecin; enfin, l'habitude qu'ont les médecins de conclure chaque visite par une prescription.

Tout praticien recherche l'efficacité thérapeutique. Cet objectif n'est toutefois pas facile à atteindre. Mahon et Godden expliquent que cette difficulté provient du fait que la pharmacothérapie est difficile à contrôler hors du milieu hospitalier; du nombre élevé des patients, qui rend difficile la communication valable; de la connaissance imparfaite qu'ont les médecins de l'efficacité des médicaments courants; enfin, du fait que la thérapeutique est une science relativement nouvelle. Les auteurs proposent deux principes visant à améliorer la situation. Tout d'abord, l'État doit créer des structures de soins au sein desquelles les revenus des médecins ne dépendent pas du nombre de leurs patients; un tel système n'inciterait plus au gaspillage ni aux abus. En second lieu, le patient doit endosser une part de responsabilité dans l'usage des médicaments, même si c'est le médecin qui les choisit.

Ce n'est pas seulement au Canada et aux États-Unis que l'on use largement de médicaments. Dans un éditorial du European Journal of Clinical Pharmacology, Binns (1974) évoque des problèmes analogues en Grande-Bretagne. L'auteur rappelle les frais énormes occasionnés par ces problèmes, mais ce sont surtout les possibilités de prescriptions inopportunes qu'il juge préoccupantes : en effet, de telles prescriptions peuvent déboucher sur un traitement inadéquat ou sur des effets secondaires évitables. Malheureusement, les médecins ne connaissent qu'imparfaitement l'arsenal thérapeutique dont ils disposent. L'auteur soutient qu'il ne devrait pas être trop difficile d'améliorer l'usage des médicaments, car la majeure partie des prescriptions porte sur un petit nombre de produits.

La consommation des médicaments par les patients procède de la prescription des médicaments par les médecins. Le taux de consommation des médicaments et la durée de la consommation dépendent de nombreux facteurs, notamment : a) les prescriptions (opportunes ou non); b) le comportement des pharmaciens dans l'exécution des prescriptions; c) l'administration des médicaments par le personnel infirmier; d) le libre choix et l'ingestion par le patient, c'est-à-dire l'auto-médication. Il faut toujours remettre en question l'usage des

médicaments, et notamment chercher à déterminer si les médicaments sont utilisés rationnellement et efficacement.

Comme le soulignait Rucker (1970), il est nécessaire d'examiner l'usage des médicaments, afin de rationaliser les modes de prescription. Un tel examen est utile parce qu'il a comme objet principal et prioritaire les soins des patients, et qu'il permet en outre de s'attaquer aux problèmes des prescriptions excessives, insuffisantes ou inopportunes. L'auteur déclare que : «pour mener à bien un programme d'examen de l'usage des médicaments, il faut en général le mettre en œuvre à l'échelon local, établir des normes effectives afin de réduire au minimum les prescriptions irrationnelles, utiliser des techniques faisant appel à la bonne volonté des intervenants pour assurer un usage plus rationnel des médicaments, et adopter une méthode impersonnelle de solution des problèmes» [traduction].

Il est important de distinguer la pharmacovigilance de l'examen de l'usage des médicaments. Le premier vocable semble s'appliquer au contrôle des effets cliniques des médicaments, tandis que le second désigne l'identification des médicaments utilisés dans un milieu donné (Miller, 1974). Stolar (1978) propose une définition opérationnelle des études et programmes d'examen de l'usage des médicaments en les répartissant en études quantitatives et en études qualitatives. Les études quantitatives portent sur «la quantification de divers aspects de l'usage des médicaments au sein d'une structure de soins» telle qu'un hôpital, un établissement de soins infirmiers ou un régime d'assurance-maladie. Les données sont recueillies, organisées et présentées sous forme d'estimations ou de mesures de l'usage des médicaments pour une certaine période de temps, un certain médicament, ou un patient ou un médecin donné. Ces informations servent à prendre des décisions d'ordre financier (préparation des budgets de pharmacie, etc.). Les études qualitatives, en revanche, constituent «des opérations multidisciplinaires dans le cadre desquelles sont recueillies, organisées et analysées des données, lesquelles servent à rédiger un rapport sur la rationalité de la base d'usage des médicaments». Il s'agit «en général d'examens ponctuels, portant sur des domaines restreints de l'usage des médicaments.» Ce type d'étude tient généralement du concept des critères, c'est-à-dire des «éléments prédéterminés auxquels on peut comparer divers aspects de la qualité, de la nécessité médicale et de l'opportunité des soins médicaux (p. ex. l'usage des médicaments) [traduction].

Stolar (1978) définit un programme d'examen de l'usage des médicaments comme suit:

> Il s'agit d'un système autorisé, structuré et continu pour l'amélioration de la qualité de l'usage des médicaments au sein d'une organisation de soins. Un tel système met en jeu une évaluation de l'usage des médicaments par rapport à des normes prédéterminées, des mesures visant à corriger les tendances d'usage des médicaments qui dévient de ces normes, ainsi qu'un mécanisme permettant de mesurer l'efficacité des mesures correctives. [traduction]

Un tel programme permet alors d'assurer la qualité de l'usage des médicaments.

Le processus d'examen de l'usage des médicaments exige donc une structure. Brodie (1972) a examiné la question en détail. Afin de normaliser la démarche d'examen de l'usage des médicaments, cet auteur a proposé un certain nombre de définitions recensées dans la littérature:

a) examen de l'usage : étude de la fréquence des facturations ou services, visant à dégager les tendances en matière de services ou de facturations;

b) vérification de la qualité de l'acte : vérification de la qualité des soins donnés à un patient, et notamment de la qualité du dossier médical (vérification médicale), de la démarche diagnostique, des conclusions, de la thérapeutique prescrite, de l'opportunité de l'usage (examen de l'usage), et du bien-fondé des facturations (révision des facturations);

c) usage des médicaments : il s'agit de la prescription, de la dispensation, de l'administration et de l'ingestion des médicaments;

d) examen de l'usage des médicaments : étude continue de la fréquence d'usage et du coût des médicaments, permettant de dégager des tendances en matière de prescription, de dispensation et d'usage par les patients.

«L'examen de l'usage des médicaments a pour but d'améliorer la qualité des soins aux patients, par la prescription et l'usage de médicaments appropriés, pour des états pour lesquels leur usage est indiqué, selon un jugement médical sûr, moyennant un coût minimum compatible avec une qualité acceptable de soins. Cet objectif peut être atteint par le moyen de la sensibilisation.» (Brodie, 1972) [traduction].

Un programme idéal d'examen de l'usage des médicaments doit permettre de tracer quatre profils continus, à intervalles prédéterminés, qui suivent le médicament (profil thérapeutique), le patient (profil diagnostique), le médecin (profil de prescription) et la pharmacie (fiche de dispensation). Enfin, Brodie souligne la nécessité de l'automatisation, qui permet de manipuler avec rapidité et de traiter avec précision le volume important de données recueillies.

Les considérations relatives aux coûts (par rapport aux soins des patients), et le concept des rapprochements entre les données médicales (notamment les données diagnostiques) et l'examen de l'usage des médicaments, prennent une certaine importance. Les organismes prestateurs privilégient souvent les possibilités de contrôle fiscal et de dépistage des abus offertes par les programmes d'examen de l'usage des médicaments, aux dépens de leur fonction (pourtant plus importante) d'assurance de la qualité de la thérapeutique. Les programmes d'examen de l'usage des médicaments n'auront de véritable utilité médicale que si ces priorités sont inversées.

Bien que les définitions opérationnelles et normalisées aient leur utilité pour la gestion d'un programme d'examen de l'usage des médicaments, le système doit présenter une certaine souplesse. Huber et Patry (1981) soulignent l'importance de cette souplesse, proposant l'utilisation de normes internes. Ces auteurs estiment que des normes internes améliorent l'utilisation de critères normalisés et permettent donc les comparaisons de données entre divers lieux.

Les programmes d'examen de l'usage des médicaments ont pour résultat la réduction des échecs pharmacothérapeutiques et des maladies iatrogènes. En un mot, ces programmes ont pour but d'encourager et d'assurer la rationalité, l'innocuité et l'efficacité de l'usage des médicaments, à un coût raisonnable.

Morse et al (1982) définissent certains objectifs spécifiques visant à prévenir la sous-utilisation, la sur-utilisation, les effets iatrogènes, les incidents, les associations contre-indiquées, et les cas de pharmacothérapie contre-indiquée par le diagnostic.

Les auteurs soulignent le caractère sérieux de l'examen de l'usage des médicaments. Aux États-Unis, les hôpitaux doivent effectuer de tels examens pour conserver l'agrément de la *Joint Commission on Accreditation of Hospitals* (Commission mixte d'agrément des hôpitaux - JCAH). Les établissements de soins infirmiers spécialisés dont les soins sont remboursés par le régime «Medicare» doivent se conformer aux normes fédérales, qui prévoient notamment l'examen de l'usage des médicaments. Les régimes «Medicaid» des États américains exigent en outre de tels examens dans les établissements de soins intermédiaires.

Behling (1981) donne une explication et un résumé des normes d'assurance de la qualité de la JCAH. Voici un abrégé de ces normes:

a) l'assurance de la qualité ressortit à la direction de chaque établissement;

b) les programmes d'assurance de la qualité doivent être systématiques et continus, et toutes les activités connexes d'un établissement doivent être coordonnées afin d'éviter tout double emploi;

c) les programmes d'assurance de la qualité doivent être consignés par écrit, sous forme d'un document de travail (pas nécessairement complexe) : par exemple, un simple organigramme décrivant les responsabilités et les compétences;

d) les médecins et autres professionnels de la santé doivent participer au processus d'assurance de la qualité;

e) le programme doit porter sur des problèmes connus ou pressentis et doit être fondé sur des critères écrits, prédéterminés, cliniquement valides; on ne préconise cependant aucune méthodologie particulière;

f) il faut prendre les mesures appropriées pour éliminer les problèmes éventuellement repérés, et assurer le suivi nécessaire pour confirmer que ces mesures ont bien été mises en œuvre;

g) les résultats du programme doivent faire l'objet d'un rapport au personnel médical, à la direction et au chef de la direction, s'il y a lieu;

h) les activités d'assurance de la qualité doivent être révisées au moins une fois par an.

Les modalités de l'examen des activités pharmaceutiques et thérapeutiques au sein de chaque établissement sont également exposées dans l'énoncé des normes de la JCAH:

«L'élaboration et le contrôle des politiques et des pratiques en matière de pharmacie et de thérapeutique, notamment en ce qui a trait à l'usage des médicaments au sein d'un hôpital, sont la responsabilité du personnel médical, avec la coopération du pharmacien et des représentants d'autres disciplines, s'il y a lieu... Il faut rédiger des rapports écrits reflétant les résultats de toutes les évaluations effectuées, ainsi que les mesures prises. Les responsables doivent conseiller en permanence le personnel médical et la direction ou le service de pharmacie quant au choix de médicaments disponibles pour les soins aux patients et pour le diagnostic, et les informer des modifications apportées au formulaire de l'hôpital (médicaments ajoutés ou rayés). Les personnes chargées des fonctions pharmaceutiques et thérapeutiques sont également responsables de l'élaboration d'un formulaire de médicaments... de l'examen de tous incidents pharmacothérapeutiques, et de l'évaluation et de l'approbation de tous protocoles relatifs à l'usage de médicaments de recherche ou expérimentaux... Les activités pharmaceutiques et thérapeutiques doivent être effectuées au moins trimestriellement, et doivent faire l'objet de rapports» (Behling, 1981) [traduction].

Les normes de la JCAH portent également sur l'examen de l'usage des antibiotiques. Un tel examen «doit comprendre l'examen de l'usage prophylactique des antibiotiques chez les malades hospitalisés, externes et en urgence. Dans les domaines problématiques, il convient d'établir des critères d'usage prophylactique et thérapeutique des antibiotiques; tout écart par rapport à ces critères doit faire l'objet d'un examen diligent... Il faut s'assurer que cette évaluation

comprend un examen clinique ainsi que toute étude nécessaire (statistique/de la prévalence) de l'usage des antibiotiques. On peut effectuer des études de tendances de susceptibilité/résistance effectuées de concert avec la fonction d'examen des anti-infectieux, ainsi que des études statistiques ou de prévalence à orientation pharmaceutique; ces deux types d'études peuvent servir de bases d'informations à partir desquelles on peut effectuer des évaluations plus spécifiques, à l'aide de critères appropriés pour l'usage des antibiotiques utilisés en l'espèce» (Behling, 1981) [traduction].

Les organismes prestateurs ou les intermédiaires fiscaux peuvent jouer un rôle important et utile dans les programmes d'examen de l'usage des médicaments. Comme on l'a dit plus haut, ces intermédiaires fiscaux s'intéressent en premier lieu au contrôle financier. Ce contrôle prend généralement la forme de la vérification des facturations, de la vérification administrative, et (depuis peu) de la vérification professionnelle, le tout visant à contrôler l'usage des médicaments (Jinks et Hirschman, 1978). La vérification administrative met en jeu des critères quantitatifs qui limitent le coût par mois, le nombre de facturations par mois, le nombre de facturations par mois dans une classe thérapeutique donnée, et le nombre de médecins visités par le patient chaque mois. Dans la vérification professionnelle, en revanche, des professionnels rendent des opinions sur les facturations s'écartant des critères administratifs en se fondant sur des lignes directrices (limites posologiques, limites de durée de la thérapeutique...).

Enfin, la vérification de la qualité de l'acte est importante : on la définit ici comme «un système hiérarchique de spécialistes (p. ex. des pharmaciens) qui étudient les données, examinent les facturations qui s'écartent de l'ordinaire, et communiquent à leurs confrères les résultats de leurs enquêtes ainsi que leurs recommandations, dans le but de disséminer des renseignements utiles sur l'état de santé de la collectivité et des patients individuels» (Jinks et Hirschman, 1978) [traduction].

Les intermédiaires fiscaux recueillent et conservent des bases de données qu'il est possible d'exploiter pour obtenir des résultats dépassant les simples opérations de secrétariat. Ceci est particulièrement vrai dans les rapports avec les patients externes : en effet, les pharmaciens (à l'issue d'une formation spéciale, de préférence) peuvent utiliser les données dans leurs rapports avec les patients et les médecins, afin de corriger les attentes relatives aux médicaments, les prescriptions irrationnelles, les problèmes d'interactions pharmacologiques, et l'observance des prescriptions. Il reste cependant une difficulté, à savoir l'absence d'un dossier pharmacologique complet pour chaque patient, dont le pharmacien et le médecin pourraient prendre connaissance avant de prendre des décisions pharmacothérapeutiques. L'utilisation d'ordinateurs interactifs pourrait contribuer dans un avenir proche à résoudre ce problème.

Plusieurs modèles d'examen de l'usage des médicaments ont été élaborés, au fur et à mesure que les professionnels de la santé et les chercheurs en ont accepté les avantages. Stolar (1977) a étudié un cadre conceptuel pour l'examen de l'usage des médicaments, la vérification médicale et d'autres démarches d'examen des soins aux patients. Il illustre la «formule d'évaluation de qualité» (*Quality Assessment Form*) créée par l'*American Society of Hospital Pharmacists* (Société américaine des pharmaciens hospitaliers) dans le cadre d'un modèle de services de prescriptions pour les patients externes. Cette formule propose des modèles de critères comme point de départ de l'élaboration de critères. Le pharmacien se voit donc attribuer les fonctions d'examen de l'usage des médicaments et d'assurance de la qualité des services pharmaceutiques, dans le cadre du programme global d'assurance de la qualité de l'hôpital.

Les régimes provinciaux de remboursement des médicaments s'intéressent depuis peu à l'utilisation des données accumulées à l'occasion du remboursement de médicaments prescrits aux patients admissibles. On cite entre autres l'exemple de la Colombie-Britannique (Hlynka et Danforth, 1981). On a conçu et mis en œuvre un programme complet d'examen de l'usage des médicaments, constitué de deux projets : le premier a examiné l'usage de certains médicaments au sein de la population de patients externes bénéficiant du remboursement des médicaments, et le second a examiné l'usage des mêmes médicaments chez les patients recevant des soins de longue durée. Ces projets ont permis de repérer des problèmes entrevus, lesquels ont été corrigés par le biais d'un programme de sensibilisation et d'un examen de suivi.

Dans le cadre de ce programme, on a pu constater un degré élevé de coopération entre les services administratifs provinciaux, l'Ordre des pharmaciens, et l'Ordre des médecins. Cette coopération a puissamment contribué à la réussite globale du programme et semble démontrer la nécessité du rapprochement entre les professionnels et les organismes intéressés.

L'importance du rapprochement des données est illustrée par Knapp et al (1977) et Gross (1981). Ces auteurs ont cherché à savoir si l'amélioration que la connaissance des données sur le diagnostic ou sur l'usage prévu des médicaments permettrait d'apporter au processus d'usage des médicaments justifierait les efforts supplémentaires nécessaires à la collecte de ces données. Les auteurs ont constaté qu'il était possible de rapprocher ces données dans environ 90% de toutes les prescriptions exécutées. La principale difficulté, selon les auteurs, résidait dans le manque de spécificité des données fournies par les médecins. Les auteurs estiment donc que les données sur le diagnostic ou l'usage prévu du médicament, faute de validation, resteraient inexploitables.

Puisque les structures provinciales de soins remboursent soit le médecin, soit le pharmacien, soit le patient, on peut imaginer que des données relativement précises sont recueillies avant que le paiement ne soit effectué. Les bases de données résultantes devraient donc pouvoir permettre d'importants rapprochements de données pour l'exécution d'utiles examens de l'usage des médicaments. Le rôle de l'ordinateur dans le processus d'examen de l'usage des médicaments est examiné par Rucker (1972).

Cet auteur distingue les examens rétrospectifs, prospectifs et simultanés. Les examens prospectifs et simultanés sont plus avantageux que les examens rétrospectifs, qui exigent de longs délais. Les ordinateurs jouent un rôle très utile dans ces examens.

Tremblay (1981) estime qu'un climat approprié est nécessaire à l'exécution d'un examen de l'usage des médicaments. Il explique qu'un programme doit, pour réussir, être caractérisé par l'objectivité, la neutralité et la confidentialité. Pour satisfaire à ces critères, on doit créer un climat favorable à la sensibilisation, c'est-à-dire exempt d'actions punitives. On doit plutôt mettre l'accent sur la sensibilisation comme stratégie d'intervention positive.

Knapp et ses collègues (1974) établissent la méthodologie de l'examen de l'usage des médicaments, insistant sur l'importance de l'élaboration et de l'analyse des critères. Ces auteurs illustrent l'utilité de cette démarche en présentant un échantillon d'ensemble de critères, appliqué à un échantillon de données pour l'analyse d'un type d'examen de l'usage des médicaments.

Forbes et al (1981) soulignent la nécessité de disposer de données uniformes. Ces chercheurs déplorent le fait qu'il n'existe pas aux États-Unis de données à l'échelle nationale relatives à des éléments essentiels de l'usage et de la prescription des médicaments, et mettent en lumière l'absence d'uniformité dans l'enregistrement de données pharmacologiques. Ils présentent un tableau énumérant les avantages et les inconvénients de divers types de données hospitalières, et leurs sources respectives. En outre, ils proposent une formule de collecte de données, en suggérant un minimum d'éléments de données qui devraient être recueillis dans tous les dossiers.

Brodie et Smith (1976) ont établi un modèle d'examen de l'usage des médicaments; Brodie, Smith et Hlynka (1977) traitent de son application dans un hôpital. Ces auteurs suggèrent que cinq éléments sont nécessaires : l'habilitation; les caractéristiques opérationnelles et démographiques du système de soins et de la population desservie; le profil actuel de l'usage des médicaments; des normes d'opportunité permettant de juger l'usage des médicaments, et un système d'évaluation visant à mesurer l'impact de l'examen.

D'après les critères du modèle ci-dessus, un programme d'examen de l'usage des médicaments, mis en œuvre judicieusement, doit permettre d'atteindre les objectifs suivants : a) l'amélioration du niveau de soins aux patients, et souvent la réduction du coût des soins; b) l'amélioration de la gestion et de l'utilisation des ressources hospitalières; c) l'amélioration/la clarification de l'élément pharmaceutique des soins aux patients, et une meilleure intégration des services pharmaceutiques et des autres services hospitaliers; d) l'amélioration des capacités d'information (lesquelles peuvent ultérieurement servir à repérer la nécessité d'autres programmes hospitaliers et à en faciliter la mise en œuvre).

Puisque les programmes Medicare et Medicaid aux États-Unis posent comme condition de participation des établissements de soins de longue durée, que le pharmacien y soit responsable «d'élaborer, de coordonner et de surveiller tous les services pharmaceutiques», il est essentiel de créer un système visant cet objectif. Brodie, Lofholm et Benson (1977) ont suggéré un modèle destiné à une maison de soins infirmiers spécialisés.

Pour que le pharmacien puisse participer activement au système, il faut qu'il connaisse bien les exigences obligatoires, qu'il soit au courant des caractéristiques des patients des établissements de soins infirmiers, qu'il comprenne le processus d'utilisation des médicaments dans ces établissements, et qu'il connaisse les besoins de ces patients en matière de pharmacothérapie. L'exécution d'un examen présente certaines difficultés, notamment l'absence d'un personnel médical organisé et les limitations des services auxiliaires.

Les auteurs déclarent cependant qu'un Comité des services pharmaceutiques peut assumer la responsabilité de l'établissement et du maintien des normes en matière d'usage des médicaments. Le modèle conceptuel d'examen de l'usage des médicaments peut être adapté à ces établissements, en instituant des examens mensuels des dossiers des patients et en exploitant les données ainsi recueillies.

On peut également mener un examen de l'usage des médicaments par le biais d'un système d'étude des activités professionnelles (*Professional Activity Study* - PAS). Hoffman (1979) présente une description de ce système, avec des suggestions pour sa mise en œuvre. Ce type d'étude a été créé au début des années 50 grâce à une subvention de la Fondation W.K. Kellogg, qui a permis de mener une étude des activités professionnelles dans les hôpitaux. Elle a pour principal avantage la normalisation des méthodes de collecte des données, permettant les comparaisons entre établissements. Cette étude a en outre ceci de particulier que des hôpitaux canadiens y ont participé.

En résumé, un programme d'étude des activités professionnelles exige la rédaction d'un résumé pour chaque patient sortant. Les données sont analysées à l'aide d'un ordinateur, les résultats de cette analyse étant communiqués aux administrateurs et autres intéressés, qui peuvent les utiliser pour la planification et la gestion de l'hôpital et pour l'évaluation de la qualité des soins. En outre, des données sur l'usage des médicaments sont disponibles pour douze types de médicaments; ces données peuvent être utilisées pour un examen de l'usage selon les critères suivants : type de médicament, diagnostic, données systématiques sur les patients (pour les recherches), et examen d'assurance de la qualité de la pharmacothérapie.

Hoffmann (1980) illustre un programme d'étude des activités professionnelles pour l'examen de l'usage des médicaments dans un essai de vérification rétrospective. Il donne un schéma du système et en cite trois avantages : a) nombre d'hôpitaux l'utilisent d'ores et déjà; b) les données supplémentaires peuvent être recueillies par le personnel des archives médicales, moyennant une orientation spéciale, mais sans important supplément d'effort; et c) on peut effectuer en permanence toute une gamme de vérifications pharmacologiques rétrospectives : il suffit de donner les directives nécessaires et d'assurer la coordination des opérations.

On trouve dans la littérature d'autres exemples d'examen de l'usage des médicaments. Entre autres, on trouve un programme mettant en jeu le Comité de pharmacie et de thérapeutique (anonyme, 1977), et un autre, qui met en jeu le personnel des archives médicales et un format de résumé, et qui est censé être à la fois efficace et économique (John et Spieler, 1981). Gregory et Knapp (1976) ont examiné 22 études de l'usage des médicaments publiées entre 1970 et 1975 dans seize revues, afin d'évaluer l'état actuel de la science. Ils ont jugé ces études d'après des étalons, des critères et des normes.

Ils ont constaté que ces études manquent en général d'efficacité, car elles sont généralement fondées sur des critères implicites (qui mènent à des décisions subjectives et sujettes à caution) plutôt que sur des critères explicites (qui permettraient des décisions objectives). Les auteurs notent également que la plupart des études ont été menées rétrospectivement, et n'ont donc eu aucun avantage immédiat pour les patients; que la plupart des études ont porté sur les antibiotiques, aux dépens d'autres catégories importantes de médicaments, et qu'on ne constate guère de suivi des conséquences pour les prescriptions.

Kelly, White et Miller (1975) décrivent un exemple de méthode manuelle d'examen de l'usage des médicaments, qu'ils ont exécuté dans un hôpital public. Ces auteurs prétendent que leur démarche était tellement simple qu'elle n'exigeait que trois ou quatre heures par mois de la part du pharmacien. Cette méthode mettait également en jeu le personnel infirmier, les médecins, le service d'information pharmacologique, et l'archiviste médical. Les auteurs attribuent en outre d'autres avantages à ce système, notamment sa nature permanente et son efficacité dans l'amélioration des soins aux patients. On retrouve d'autres exemples, l'un cité

par Dancey (1978) qui fait état d'un examen de l'usage des médicaments dans un hôpital général de Vancouver, et un autre cité par Zilz (1978) au Wisconsin.

Les rédacteurs de revues professionnelles (notamment de revues de pharmacie) demandent davantage de travaux dans ce domaine. Dans un éditorial de 1973 dans l'American Journal of Hospital Pharmacy, Provost (1973) attire l'attention sur le fait que les pharmaciens hospitaliers organisés doivent guider leurs confrères isolés dans la mise sur pied de programmes d'examen de l'usage des médicaments. Summers (1978), dans le Journal canadien de la pharmacie hospitalière, et Zilz (1976), dans l'American Journal of Hospital Pharmacy, font écho à ces sentiments; Zilz fait en outre ressortir l'importance de la participation des pharmaciens à ce processus.

Cette recension de la littérature sur les programmes d'examen de l'usage des médicaments resterait incomplète sans un examen du coût de ces programmes. Knapp et Palumbo (1977) font état d'une démarche ayant tenu compte de cette considération. Ces auteurs rapportent une étude mettant en jeu la collecte manuelle de données à l'aide d'une méthode d'échantillonnage; l'application de critères de sélection de la posologie, de la durée de la thérapeutique, et des médicaments, selon le diagnostic; le tri et la tabulation des données par ordinateur; et enfin l'analyse des données résumées et la rédaction d'un rapport. Les coûts directs ont été relevés dans les domaines suivants : a) élaboration des critères; b) programmation d'ordinateur; c) collecte de données; d) codage et traitement des données; et e) analyse et traitement des données. Il importe de noter que ce genre de programme comporte en outre des coûts occultes, tels que le temps qu'y consacrent les professionnels participants.

Certaines études ont examiné des programmes d'examen de l'usage des médicaments ayant eu pour but spécifique de réduire le coût des médicaments. On cite essentiellement deux stratégies : la limitation de l'usage des médicaments au moyen d'un formulaire restreint (Blaufuss, 1981), et l'utilisation de médicaments ou de thérapeutiques de substitution moins coûteux (Hoffmann, 1984).

1.2 L'usage des médicaments : trop ou trop peu?

Il est difficile de définir le seuil d'usage excessif des médicaments. La littérature reflète toute une gamme de facteurs influençant l'usage des médicaments : démographie, lieux de pratique des médecins, milieux de traitement des patients hospitalisés et externes, et régimes privés et publics. en résulte une image très variée de la prescription et de la consommation de médicaments, d'où se dégage un thème commun : la nécessité et le désir d'un usage rationnel et opportun des médicaments, moyennant un coût raisonnable.

Lee (1980), déclarant que «l'Amérique est une société où l'on consomme trop de médicaments», donne une définition de travail et présente des données pour appuyer son assertion. Les ventes de produits de prescription médicale ont augmenté aux États-Unis à un rythme régulier, reflétant un usage accru des médicaments. Ceci est prouvé par une augmentation régulière du volume des prescriptions. Lee soutient que ceci a amené une «consommation excessive de médicaments».

Essentiellement, la consommation excessive de médicaments réside dans l'usage injustifié ou inopportun des médicaments. L'usage des médicaments est injustifié lorsque le médicament ne porte pas d'indication correcte, ou qu'il est inefficace. L'usage des médicaments est inopportun lorsque des médicaments plus efficaces ou moins dangereux sont disponibles, lorsqu'on utilise un médicament selon une posologie excessive ou pour une durée excessive, et lorsqu'on utilise seul l'un des éléments d'un groupe de médicaments devant être administrés en association fixe. Enfin, l'usage des médicaments est inopportun lorsqu'on prescrit un médicament coûteux alors qu'un autre, moins coûteux et d'une efficacité égale, est disponible.

Cependant, Lee reconnaît que certains patients ne prennent pas suffisamment de médicaments, que certains patients hospitalisés souffrent de douleurs sévères et ne reçoivent pas un soulagement adéquat, et que de nombreux patients déprimés sont traités insuffisamment, voire pas du tout. Ceci ne justifie nullement l'usage inopportun ou injustifié des médicaments, et le problème de la consommation excessive de médicaments reste le même. Il faut mener davantage de recherches afin de définir, de comprendre et de résoudre ce problème.

Rabin (1972) a examiné la littérature relative à l'usage de médicaments, aussi bien les produits de prescription que les médicaments en vente libre. Il déclare que les rares articles sur ce sujet traitent surtout de l'usage des médicaments de prescription. Toutes les études (internationales, nationales et locales) font ressortir des variations considérables dans le quotient d'usage de produits de prescription médicale au sein de diverses populations. Rabin suggère que les différences entre les quotients d'usage des médicaments dépendent de facteurs culturels caractérisant les diverses populations, et de facteurs professionnels caractérisant leurs médecins. Il semble que l'usage accru des médicaments soit associé aux facteurs suivants : le sexe féminin, les études supérieures et une situation sociale élevée, des revenus modestes ou des revenus élevés, l'âge avancé, et la grande mobilité. Les médicaments psychotropes (sédatifs, tranquillisants, somnifères et stimulants) sont le plus communément prescrits, les anti-infectieux se classant en deuxième place. Les taux de prescription étaient essentiellement déterminés par les médecins de chaque région; parmi ceux-ci, la spécialité constituait un facteur déterminant important.

On en sait moins sur l'usage de médicaments en vente libre. Le peu d'information que l'on retrouve dans la littérature laisse cependant entendre que les analgésiques sont les médicaments en vente libre le plus souvent achetés et consommés.

Rabin et Bush (1974) ont plus tard effectué un examen historique des taux actuels de consommation de médicaments. Essentiellement, ils ont constaté que l'usage des médicaments a augmenté dans le monde entier, plus rapidement que le revenu national de la plupart des pays.

L'usage des médicaments peut constituer un indicateur de l'état de santé et de la pratique médicale au sein de populations définies. Le rapport entre l'usage des médicaments et l'usage des services des médecins semble assez solide. Kasper et Wilson (1983) ont examiné cette question sur la base de données contenues dans un rapport de 1977. Ils ont constaté que les enfants de familles pauvres et moins éduquées sont moins susceptibles de recevoir une prescription que les enfants de familles plus aisées. L'écart correspond, selon les auteurs, à l'écart entre les niveaux d'usage des services de médecins des deux groupes. Cependant, à nombre égal de visites chez le médecin, on ne constate aucune différence entre le nombre de prescriptions données aux deux groupes. Ceci indique simplement que les médecins réagissent de la même façon devant les maladies d'enfance, quelle que soit la classe sociale du patient. Généralement parlant, on n'a pas observé de différences dans l'usage des services chez les personnes âgées, quels que soient leurs revenus ou leur éducation. Les personnes âgées pauvres, cependant, nécessitaient davantage de prescriptions que les personnes âgées aisées.

Si la plus grande partie des médicaments sont obtenus par prescription, il est intéressant de savoir combien de prescriptions ne sont pas exécutées. Un rapport (anonyme, 1982) indique que jusqu'à 20 % des patients recevant une prescription d'un omnipraticien en Grande-Bretagne ne la font pas exécuter. Ce fait est apparemment dû aux facteurs suivants : a) un manque de discussion et de compréhension; b) des croyances erronées au sujet des médicaments; c) le fait ne comprend pas ou n'identifie pas la raison principale de la visite d'un patient; et d) le simple fait que beaucoup de patients ne s'attendent pas à recevoir une prescription.

Il fut un temps où la prescription était une affaire relativement privée n'intéressant que le médecin, le patient et le pharmacien (Wertheimer, 1983). La curiosité et la technique ont changé tout cela. Au fur et à mesure qu'a été reconnue l'utilité et l'importance de l'ordonnance comme source d'information, on a l'a utilisée, et on l'utilise toujours, pour comprendre davantage l'acte de prescription, le processus décisionnel, l'observance et d'autres comportements. Le rôle de la prescription dans la thérapeutique a été exploré par Hemminki (1975) qui remet en cause l'importance attachée aux médicaments dans le traitement de tous les patients.

Il semble que les patients passent d'un extrême (le fait de ne pas faire exécuter une prescription) à l'autre (demander activement des prescriptions à un médecin ou même à plusieurs). Le degré d'usage des médicaments, et notamment de leur usage inopportun, est exacerbé par le phénomène de la polypharmacie. La croyance que si une dose est indiquée, deux ou trois pourraient faire encore plus de bien, est souvent constatée chez les patients présentant des symptômes multiples, consultant plusieurs médecins, ou mal informés. Kroenke (1985) traite des causes et des conséquences de ce phénomène et des remèdes à y apporter. On retrouve deux autres exemples de polypharmacie dans des articles traitant de l'utilisation de rapports informatisés pour modifier les habitudes de prescription (Barton, 1978) et de la polypharmacie dans le traitement psychiatrique (Sheppard et al, 1969).

L'État a plusieurs raisons de s'intéresser à l'accroissement de l'usage des médicaments. La première est la sécurité publique et l'usage rationnel des médicaments; la seconde est le coût, notamment lorsque l'État défraie à grande échelle le coût des médicaments, par l'achat ou le remboursement.

Henderson (1976) énumère les préoccupations des gouvernements : les prescriptions excessives; les prescriptions inopportunes; la toxicologie des médicaments; la morbidité et la mortalité dans les accidents de la route résultant à titre secondaire de la consommation de médicaments; et l'inexistence à l'heure actuelle de mécanismes permettant aux associations médicales provinciales ou nationales d'effectuer l'examen ou le contrôle de la compétence des médecins en matière de prescription. L'auteur suggère ensuite certains mécanismes qui permettraient d'améliorer la situation, tels que l'utilisation de profils de prescription et la vérification régulière de la qualité de ces profils, la formation continue, et de meilleurs systèmes d'information pharmacologique.

Muller (1972), considérant les forces du marché qui influencent le degré d'usage des médicaments, et même leur consommation excessive, suggère des moyens de modifier l'usage des médicaments. Elle estime qu'il faut «contrôler le comportement des compagnies de produits pharmaceutiques et des autres intervenants sur le marché des soins médicaux, et tenter d'exercer une influence durable sur la désirabilité relative des diverses possibilités offertes aux médecins, aux hôpitaux, aux patients, aux pharmaciens et aux fournisseurs de médicaments» [traduction]. Elle ajoute : «On peut également effectuer un examen de l'usage des médicaments, soit pour compléter un formulaire, soit à titre de moyen indépendant d'arriver à une prescription rationnelle; des professionnels qualifiés évalueraient les prescriptions des médecins, selon des normes scientifiques» [traduction]. Muller décrit alors brièvement la démarche d'examen.

La nécessité d'examens et d'évaluations objectifs de la pharmacothérapie ne fait aucun doute. Il reste cependant à déterminer la façon de mener ces examens et ces évaluations, avec un minimum d'interruption des soins et d'inconvénients pour les professionnels et les patients, et moyennant un coût raisonnable. La recension de la littérature, qui suit, constitue une tentative de définition des moyens qui pourraient être mis en œuvre pour y parvenir.

2. RECENSION DES SOURCES DE DONNÉES, DES SYSTÈMES ET DES MÉTHODES

Nous recenserons les sources de données sur l'usage des médicaments sous trois grandes rubriques : a) les principes généraux sous-tendant le type et la qualité de données nécessaires pour l'exécution de tout programme d'examen de l'usage des médicaments; b) les programmes d'examen de l'usage des médicaments hospitaliers ou en établissement; et c) les grands systèmes nationaux, régionaux ou internationaux conçus expressément dans le but d'évaluer les considérations épidémiologiques relatives à l'usage des médicaments.

2.1 Principes généraux

a) Médicament : un examen peut porter sur tous les médicaments, sur un groupe de médicaments, ou sur un seul médicament ou produit. Il convient de définir clairement les études de groupes de médicaments, en utilisant si possible une classification conventionnelle, comme celle de l'*American Hospital Pharmacists Association* ou le système anatomique/ thérapeutique/chimique (ATC) des pays nordiques.

b) Pays : dans l'interprétation et l'application d'un examen de l'usage des médicaments, il convient de définir le ou les pays intéressés, pour permettre au lecteur d'interpréter les données à la lumière des règlements ou restrictions s'appliquant dans chaque pays à certains médicaments ou à certaines structures de soins.

c) Région : dans certains pays, les caractéristiques démographiques régionales peuvent rendre particulièrement utile un échantillonnage de l'usage des médicaments. Cependant, on court le risque qu'une région, une fois jugée représentative d'un pays ou groupe de pays, cesse de l'être à l'issue de l'examen de l'usage des médicaments.

d) Pharmacie : les informations tirées du processus d'approvisionnement en médicaments peuvent être utilisées pour étudier l'usage. De tous les professionnels, c'est le pharmacien détaillant ou hospitalier qui est en contact le plus immédiat avec le patient. On peut obtenir des informations moins sûres chez les distributeurs, importateurs ou fabricants de médicaments. L'utilité de ces sources auxiliaires dépend du pays (selon que celui-ci autorise des sources uniques ou multiples), et de la présence ou de l'absence de lois régissant la confidentialité des informations relatives à la source des médicaments.

e) Régime d'assurance : le régime de remboursement des médicaments peut constituer une source précieuse d'informations relatives à l'usage des médicaments. Cependant, les impératifs de la confidentialité, les restrictions dans le choix des médicaments, et les différents degrés d'admissibilité des patients aux prestations en fonction de leur âge ou de leur situation économique, peuvent influencer la comparabilité des données.

f) Établissement : en général, les données provenant des établissements constituent une source fiable pour un examen de l'usage des médicaments, mais l'âge des patients, la nature des maladies, le niveau de soins, et la présence et la nature d'un formulaire constituent autant de facteurs pouvant avoir un effet sérieux sur la comparabilité des données.

g) Médecin : la connaissance de la situation des médecins selon le lieu de pratique (hôpital, famille, hygiène publique), l'âge, le temps écoulé depuis l'obtention du diplôme, et d'autres données démographiques telles que la nature de la pratique, le pays d'obtention du diplôme, et la formation dans d'autres pays peuvent contribuer à l'interprétation des données provenant d'un examen de l'usage des médicaments.

h) Patient : il importe de savoir si les données recueillies auprès des patients l'ont été par une enquête ou un questionnaire, ou si elles ont été obtenues directement des originaux ou doubles des ordonnances. Puisque le fait de délivrer une prescription ne garantit pas nécessairement que le patient prenne le médicament en question, il peut être utile de disposer d'un étalon de l'observance (analyse de l'effet du médicament ou de la concentration sanguine). Il faut connaître la distribution des patients selon le sexe et l'âge. Certains autres aspects, tels la race ou la situation socio-économique, peuvent s'avérer pertinents quant à l'applicabilité des données à d'autres groupes de patients.

i) Indication : en principe, le processus d'examen de l'usage des médicaments doit comprendre un rapprochement des prescriptions et des maladies, permettant d'évaluer l'opportunité de la thérapeutique et les associations possibles avec les incidents.

j) Unité de mesure des médicaments : les différences entre les pays dans la disponibilité de certains médicaments et les taux de change des devises peuvent rendre difficile, voire inopportune, la comparaison des données. La Dose pharmacothérapeutique désignée (*Defined Drug Dose* - DDD) a été mise au point à titre de mesure utile de quantité; cette unité permet d'effectuer une comparaison utile des motifs de prescription de certaines catégories de médicaments, même lorsque les médicaments individuels au sein de ces catégories diffèrent d'un pays à l'autre. Il existe d'autres possibilités que la DDD, notamment la Dose-étalon d'exposition (*Defined Exposure Dose* - DED), dont nous traiterons plus longuement ci-après.

k) Accessibilité de la structure : il est utile de connaître l'accessibilité à une structure, si les données doivent répondre à des questions soulevées par des chercheurs étrangers à la structure.

l) Structure du système : les données relatives aux établissements, aux chercheurs et à leur personnel, à leur matériel et à leurs programmes, permettent une évaluation de la compétence et de la rentabilité du système proprement dit.

2.2 L'examen de l'usage des médicaments en milieu hospitalier

L'examen de l'usage des médicaments en milieu hospitalier constitue une démarche importante pour l'évaluation du choix correct des médicaments, de la gestion fiscale des pharmacies, de la formation des médecins et de l'agrément des hôpitaux. On peut mener un examen de l'usage des médicaments de façon rétrospective, simultanée ou prospective.

Dans une démarche rétrospective, on désigne habituellement un pharmacien chargé de l'examen de l'usage des médicaments, à titre de coordonnateur du projet, qui bénéficie de l'aide des médecins et archivistes concernés. On effectue un examen de l'usage et du coût des médicaments, afin d'identifier les médicaments à volume élevé, inefficaces, éventuellement dangereux, ou coûteux, qui pourraient être prescrits différemment afin d'améliorer l'innocuité, l'efficacité ou la rentabilité de la pharmacothérapie.

Les critères d'usage sont établis en fonction de l'opinion d'experts. Des thérapeutiques de substitution sont repérées et les critères de substitution appropriés sont mis au point et incorporés dans les critères d'usage. Le personnel médical entreprend un examen local afin de déterminer si ces critères sont utiles. Ensuite, le Comité de pharmacie et de thérapeutique examine et approuve les critères, et le Comité de vérification médicale et le Comité des dossiers approuvent la nature et le déroulement de la vérification. Par la suite, les critères sont communiqués au personnel médical.

On recueille les données, en notant les possibilités de thérapeutiques de substitution, et on entreprend l'analyse des données afin de déterminer les économies permises par l'amélioration de l'usage des médicaments et la mise en œuvre de thérapeutiques de substitution; ces économies sont exprimées en termes d'économies annuelles possibles. On entreprend alors un processus actif de sensibilisation du personnel médical à l'usage des médicaments, aux thérapeutiques de substitution et aux économies possibles. Si cette démarche de sensibilisation ne réussit pas, on répète les interventions actives et les évaluations. Les résultats de l'examen de l'usage des médicaments sont communiqués au personnel de pharmacie, infirmier et médical afin de consolider les changements intervenus dans les habitudes de prescription.

Dans une démarche prospective ou simultanée, les critères d'usage sont mis au point tel que décrit précédemment. Le personnel de pharmacie identifie les commandes de certains usages de médicaments et de certaines thérapeutiques de substitution. Le pharmacien chargé de l'examen de l'usage des médicaments reçoit toutes les commandes portant sur le médicament à l'examen, et compare la thérapeutique prescrite aux critères d'usage. Lorsque la thérapeutique prescrite ne coïncide pas avec le critère d'usage approuvé, on communique avec le médecin prescrivant et on lui demande de modifier la commande. Le médecin peut ou non accéder à cette demande; il est responsable de la décision finale. Par la suite, l'effet de l'examen de l'usage des médicaments est évalué en examinant l'usage et les coûts avant et après l'intervention. Les

économies sont exprimées sur une base annuelle. Les résultats sont alors communiqués aux membres intéressés du personnel hospitalier.

2.3 Les systèmes nationaux et internationaux

2.3.1 Le Canada

En **Colombie-Britannique**, un programme de contrôle des produits de prescription médicale dans le cadre du régime Pharmacare a été mis sur pied en 1974 par le Ministère des Ressources humaines de la province (Hlynka et Danforth, 1981; Danforth et al, 1982). Ce programme a plusieurs objectifs spécifiques : a) identifier les problèmes possibles d'usage des médicaments-cibles chez les patients externes et de longue durée, selon les fiches de prescriptions remboursées par le régime Pharmacare; b) vérifier et corriger tous problèmes identifiés par les médecins et pharmaciens pratiquants; et c) évaluer l'effet des corrections correspondantes en comparant la prévalence de problèmes possibles avant et après les mesures de sensibilisation.

Les fiches informatisées de prescriptions sont basées sur les facturations mensuelles des pharmacies participantes. Les données suivantes servent à l'examen de l'usage des médicaments : l'identification du patient, du médecin prescrivant, et de la pharmacie dispensante, la quantité de médicament, le coût, le numéro de la prescription et la date d'exécution. Des programmes d'ordinateur ont été conçus pour permettre d'extraire ces données dans n'importe quelle combinaison, conformément à divers critères spécifiques de mesure choisis pour l'examen de l'usage des médicaments.

Considérant que l'examen de l'usage des médicaments doit être contrôlé par les professions responsables de la prescription et de la dispensation des médicaments plutôt que par les organismes prestateurs, on a structuré un comité professionnel d'examen, qui a la responsabilité générale du programme provincial, et auquel siègent des représentants de l'Ordre des médecins et de l'Ordre des pharmaciens de la Colombie-Britannique. Ce comité, qui constitue l'autorité professionnelle en la matière, approuve le choix de médicaments-cibles et les critères de mesure proposés aux fins d'examen, et prend des mesures correctives pour régler les problèmes repérés. Le directeur du programme Pharmacare représente les intérêts de l'organisme assureur et assure le financement des recherches et de l'extraction et de l'analyse des données.

Une équipe de recherche constituée de pharmaciens à l'expérience de recherche et clinique variée sert d'intermédiaires de recherche entre le comité et le régime. Ces intermédiaires étudient les protocoles de recherche pour l'examen de l'usage des médicaments, proposent les paramètres pour chaque étude et pour l'extraction et l'analyse des données correspondantes, et surtout, assurent l'interprétation objective et la confidentialité des résultats.

En **Saskatchewan**, le système est fondé sur l'intégration dans une base de données unique de presque tous les éléments des structures de soins. Les soins hospitaliers, les soins externes, les programmes de vaccination, les cliniques anticancéreuses, l'usage des médicaments : tous ces éléments peuvent faire l'objet de recherches avec la coopération de statisticiens et de professionnels de la santé (SMA, 1980). Les médicaments en vente libre et les produits de prescription médicale ne figurant pas au formulaire ne sont pas remboursables et sont donc exclus du système. Le système a servi entre autres à évaluer les tendances de prescription pour les personnes âgées en Saskatchewan en 1976 (Skoll et al, 1979).

Au **Manitoba**, la *Manitoba Health Services Commission* (Commission des services de santé du Manitoba - MHSC) conserve un registre de la population ainsi que des dossiers complets de remboursement des services des hôpitaux, des médecins et des établissements de soins infirmiers (Mossey et al, 1981). L'*Office of Continuing Care* (Direction des soins de longue durée) de la province conserve des dossiers à l'usage des établissements de soins infirmiers. Puisque le régime Pharmacare du Manitoba offre un remboursement partiel aux personnes ou familles qui dépensent en un an 50 $ ou plus en produits de prescription médicale, chaque demande de remboursement au régime Pharmacare comporte des données spécifiques sur le type, le montant et le coût de tous les médicaments prescrits, ainsi que sur la voie d'administration et la durée de la thérapeutique. Au Manitoba aussi, on a mené des recherches sur la consommation élevée de médicaments chez les personnes âgées du Manitoba (Mitenko et al, 1983).

2.3.2 Les États-Unis

Kennedy (1978) a examiné les bases de données sur les produits de prescription. Il existe au moins deux sources principales pour ce genre d'information au sein du secteur privé. La première source possible est l'International Medical Statistics (IMS) America, une organisation multinationale de collecte de données. Cet organisme prépare régulièrement des rapports sur les tendances en matière d'usage des médicaments aux États-Unis. En outre, IMS America obtient des informations sur les maladies qui se manifestent aux États-Unis et sur les traitements médicaux utilisés pour ces maladies. Le gouvernement fédéral des États-Unis achète certains services d'IMS America, mais ces banques de données ne sont pas à la disposition courante ni des chercheurs, ni du public.

Il existe une autre base de données particulièrement intéressante, le *National Disease and Therapeutic Index* (Indice national des maladies et de la thérapeutique). Le NDTI obtient des informations à partir d'un échantillon statistique de médecins en cabinet aux États-Unis, qui communiquent périodiquement des rapports sur leur propre comportement de diagnostic et de traitement des patients. On peut tirer de cette enquête des informations telles que le nombre de

visites de patients aux États-Unis pour une maladie donnée pendant une certaine période, et la façon dont cette maladie est traitée.

Un second type de base de données capable de décrire la façon dont les produits de prescription sont utilisés se trouve dans les banques informatisées d'organisations traitant les demandes de remboursement en vertu de programmes, tels que Medicare et Medicaid, ou de syndicats ou d'autres organisations qui effectuent les remboursements pour leurs membres ou employés.

On a suggéré que l'usage des données de prescriptions remboursées dans le cadre du régime Medicaid peut constituer un moyen efficace et précis d'assurer un contrôle à grande échelle des prescriptions erronées et de cibler des interventions pouvant améliorer l'usage inopportun des médicaments (Ray et al, 1985a et 1985b). Pendant une période de suivi, les mêmes données peuvent être utilisées pour contrôler l'efficacité de chaque mode d'intervention et de mesurer le degré de modification du comportement de chaque médecin. Les auteurs font remarquer que la qualité et la fiabilité des systèmes de collecte et de traitement des données varient considérablement, certains États ayant sensiblement progressé sur ce plan. Les auteurs déclarent que les États élargissent de plus en plus la gamme d'applications des données du *Medicaid Management Information System* (Système d'information de gestion du régime Medicaid - MMIS). Le MMIS est un système informatisé de traitement des demandes et d'information de gestion, créé en 1972 par le Département américain de la Santé, de l'Éducation et du Bien-Être (*Department of Health, Education and Welfare*) pour le contrôle fiscal et administratif du programme Medicaid. L'un des grands avantages des données du MMIS pour l'examen de l'usage des médicaments est leur validité supérieure, qui est due au fait que l'acquisition de données sur l'usage de médicaments fait partie de la procédure de remboursement pour les pharmaciens. Il n'est plus nécessaire de se fier à la mémoire du médecin ou à un double des fiches des pharmaciens pour apprendre quels médicaments ont été prescrits.

Les diverses banques de données disponibles ont été sérieusement sous-exploitées dans le passé et pourraient s'avérer précieuses à l'avenir, moyennant des modalités nouvelles d'exploitation. En principe, ces banques de données devraient permettre de suivre les comportements d'obtention de prescriptions et de consommation de médicaments des patients, soit pour un seul patient individuel soit à l'échelle nationale (pour dégager les tendances d'usage des médicaments).

2.3.2.1 Les États

Dans l'**Orégon**, Berkanovic (1974) a mené des recherches sur la difficulté des tentatives d'analyse des données de coût et d'usage contenues dans les dossiers Medicaid (ces dossiers sont disponibles sur bandes magnétiques). On a constaté trois catégories de problèmes : a) l'imprécision; b) les données manquantes; et c) l'absence de conventions d'archivage normalisées. Berkanovic a conclu que cette série de problèmes compromettait sérieusement l'aptitude des chercheurs à réaliser une analyse utile des données d'usage en principe contenues dans les dossiers. Bien que cette étude soit souvent citée dans un sens négatif, il semblerait que la qualité des dossiers Medicaid ait sensiblement progressé. La conclusion de l'auteur, que le système des fichiers Medicaid dans l'Orégon et dans un certain nombre d'autres États «constitue un instrument inadéquat pour les recherches» semble n'être plus valable à la lumière des nombreuses études qui suivent.

Dans le **Tennessee**, l'État rembourse les prestateurs de soins médicaux pour les services rendus aux personnes qui se qualifient pour les quatre programmes Medicaid : assurance-vieillesse, assistance aux familles avec enfants à charge, assistance aux aveugles, et assistance aux handicapés. La date de naissance, le sexe et la race de chaque patient sont notés dans des dossiers principaux d'admissibilité. Les dossiers de remboursement des patients externes comportent les numéros des patients et des médecins, la date des services, l'acte et le diagnostic. Le numéro du médecin est également inscrit sur les ordonnances de médicaments délivrées aux patients externes.

Ray et al (1976) ont décrit la prescription du chloramphénicol chez les patients externes assurés du Medicaid au Tennessee. Le rapprochement avec le diagnostic a été effectué comme suit : les demandes de remboursement de chloramphénicol provenant des pharmacies ont été comparées aux plus récentes demandes de remboursement des médecins prescrivants (les demandes relatives à des services de médecins rendus plus de 60 jours avant l'exécution des prescriptions ont été exclues), et rapprochées des demandes portant des diagnostics d'infection ou assimilés. Puisque les demandes de remboursement des médecins pour les bénéficiaires de l'assurance-vieillesse ne portent pas de diagnostic, il n'a pas été possible de les rapprocher les demandes correspondantes des pharmacies. En outre, il a été impossible de faire le rapprochement de quelques demandes de prescription où le médecin n'était pas identifié.

Le même système a servi à mener des recherches sur la prescription de tétracycline aux enfants de moins de huit ans lors d'une étude épidémiologique sur deux ans (Ray et al, 1977). L'usage de la tétracycline chez les enfants de moins de huit ans est associée à un certain nombre d'incidents, notamment la coloration des dents, l'hypoplasie de l'émail, l'inhibition de la croissance osseuse, le syndrome du bombement de la fontanelle, la surinfection à la Monilia albicans, la gastro-entérite, la phototoxicité et les eczémas, entre autres. Au mois de janvier

1975, le Comité pharmaceutique de l'Académie de pédiatrie des États-Unis a publié une prise de position intitulée «Requiem for Tetracyclines» (Requiem pour les tétracyclines) sur cette importante question.

La population étudiée comprenait des enfants de moins de huit ans ayant reçu des prescriptions, à titre de patients externes, par l'intermédiaire du programme Medicaid du Tennessee, pendant une période de deux ans (d'août 1973 à juillet 1975). On a identifié les enfants qui ont reçu des prescriptions de tétracycline, de doxycycline et de méthacycline en capsules, sirop ou en gouttes. Les dossiers du Medicaid étudiés ont été décrits au rapport précédent.

Les pharmaciens doivent préciser le nom du médicament, la concentration, le nombre d'unités dispensées et le coût à rembourser. Le MMIS exige un code de bénéficiaire ainsi qu'un code de médecin pour chaque transaction pharmaceutique. Ceci permet de créer des profils pour des patients ou médecins individuels (masqués aux fins de confidentialité s'il y a lieu) pour une série d'applications de recherche ou d'assurance de la qualité. Les déclarations inexactes sont punies de lourdes peines juridiques ou financières.

La qualité des soins dans le programme *Medicaid* au **Nouveau-Mexique** entre 1971 et 1975 a été décrite par Lohr et al (1980). Les données du programme ont été utilisées pour évaluer la qualité des prescriptions de produits antimicrobiens.

L'usage thérapeutique des médicaments dans le cadre du régime Medicaid en **Floride** a été examinée par Grover (1985). En 1982, le Département des services de Santé et de Réadaption la Floride (*Department of Health and Rehabilitation services*) a passé contrat avec l'Association pharmaceutique de Floride (*Florida Pharmacy Association*) pour l'administration d'un programme d'examen de l'usage des médicaments dans le cadre du régime Medicaid de l'État, destiné à réduire le taux de morbidité associé à la pharmacothérapie inopportune. La communication décrit le programme d'examen de l'usage des médicaments en Floride et résume les deux premières années de son fonctionnement. Ce programme a exploité la vaste quantité de données entrées dans le MMIS par l'Electronic Data System Federal Corporation (l'intermédiaire fiscal des États); en effet, le MMIS est en mesure de donner des profils complets d'histoire médicale, mais ceux-ci ont été jusqu'ici utilisés seulement pour la détection de la fraude et des abus dans le régime Medicaid. En réservant à cet usage les données du MMIS plutôt que de les communiquer au corps médical, les États ont ainsi souvent oublié une ressource précieuse pour l'amélioration de la qualité des soins à la population d'assurés du régime Medicaid.

En 1982, l'État de Floride a ciblé le programme de remboursement de produits de prescription médicale, l'élément du régime Medicaid le plus utilisé par les bénéficiaires, pour la mise en vigueur de mesures de contrôle des coûts sanitaires. Chaque mois par les cinq comités régionaux d'examen de l'usage des médicaments, composés chacun de quatre pharmaciens et d'un médecin, examinent les profils s'écartant des normes, dans leurs régions géographiques, afin d'identifier ceux qui justifient un examen plus poussé en raison : a) de la sur-utilisation ou de la sous-utilisation des médicaments (problèmes d'observance); b) de combinaisons ou interactions contre-indiquées de médicaments; c) de pharmacothérapies contre-indiquées par le diagnostic; et d) de complications secondaires iatrogènes constatées après l'usage de longue durée, ou d'incidents se produisant après un bref délai.

Les critères thérapeutiques sont élaborés et mis à jour par un comité d'examen composé de médecins et de pharmaciens représentant les Ordres des médecins et des pharmaciens, l'Université de la Floride, les associations des médecins et des pharmaciens de la Floride et le Département de la Santé du gouvernement. Le comité repère les médicaments à haut risque, ainsi que les caractéristiques d'usage des médicaments et les états morbides présentant les plus grandes possibilités de problèmes pharmacothérapeutiques pour les bénéficiaires du régime Medicaid.

Dans le cadre du régime Medicaid de la Floride, on a utilisé des profils d'histoire médicale produits par ordinateur pour identifier les patients risquant des maladies causées par les médicaments. On peut informer les médecins de problèmes pharmacothérapeutiques possibles relatifs à leurs patients; on leur demande ensuite de réagir. Les profils des patients sont alors contrôlés afin de constater les changements apportés, et des lettres de suivi sont envoyées aux médecins selon le besoin.

Stewart et al (1982) décrivent l'usage des médicaments psychotropes chez les patients externes âgés à Dunedin (Floride). Le programme de Dunedin, inauguré en juillet 1975, cherche à déceler chez les personnes âgées participantes des affections antérieurement insoupçonnées, par un dépistage annuel. Si une affection est décelée, les participants au programme sont adressés à des médecins privés aux fins de suivi.

Les participants se voient convier, par téléphone ou en personne, à des rendez-vous de dépistage, cinq mois à l'avance environ. Une semaine avant le rendez-vous, on leur envoie une lettre de rappel, à laquelle est jointe un questionnaire de santé détaillé, comportant environ 180 questions, ainsi qu'une formule demandant d'énumérer les médic ments alors consommés; le patient est prié d'énumérer tous les produits de prescriptions médicale et médicaments en vente libre utilisées régulièrement, en précisant pour chaque produit l'usage thérapeutique (p. ex. hypertension, nerfs, laxatif, etc.) et la fréquence d'utilisation du produit. Pour évaluer la durée de l'utilisation, on demande au participant d'indiquer si le produit a été utilisé pendant

moins d'un mois, pendant un mois à un an, un à deux ans, ou plus de deux ans. Lorsque les patients arrivent au rendez-vous, une infirmière passe en revue avec eux les informations contenues dans leur questionnaire et dans leur dossier pharmacologique.

Les médicaments sont codés selon une version modifiée de la classification thérapeutique et pharmacologique de l'OMS. Les agents psychothérapeutiques sont répartis en catégories : somnifères, sédatifs, tranquillisants légers et antidépresseurs, et neuroleptiques. On effectue alors des analyses pour déterminer les caractéristiques d'usage selon l'âge et le sexe. La même base de données a été utilisée pour examiner l'usage des antiacides (Stewart et al, 1983).

L'*Inter-Society Committee on Antimicrobial Drug Usage* (Comité interprofessionnel d'étude de l'usage des antimicrobiens) a mené une enquête auprès des hôpitaux généraux de **Pennsylvanie** (Kass, 1978). On a choisi au hasard 20 des 194 hôpitaux approuvés de la Pennsylvanie, en tenant compte de la répartition des hôpitaux selon le nombre de lits (plus de 300, de 150 à 300, moins de 150). Ce Comité, créé par l'Ordre american des médecins, réunissait des représentants de cet Ordre et de l'Ordre américain des chirurgiens, de la Société américaine de pathologie infectieuse, de l'Académie américaine des médecins omnipraticiens, du *Centre for Disease Control* (Centre épidémiologique), et de la Commission des activités professionnelles et hospitalières, avec l'étroite collaboration de l'Association médicale américaine et de la Direction de l'assurance de la qualité du Département américain de la Santé.

2.3.2.2 L'ensemble des États-Unis

Stewart et al (1976) ont effectué un examen de l'usage des médicaments dans les établissements de soins de longue durée. On a examiné l'usage de dix médicaments dans cinq établissements de soins de longue durée, afin d'évaluer l'efficacité d'une méthode systématique d'examen de l'usage des médicaments en cinq étapes.

Cette méthode doit assurer l'uniformité et l'acceptabilité. La première étape, consiste à choisir la façon dont le problème de santé doit être étudié, en fonction : a) de la sévérité du problème; b) de son effet sur les structures de soins; c) de la possibilité d'amélioration du système par l'étude du problème; et d) de l'utilisation possible du problème comme agent traceur.

La deuxième étape consiste à élaborer des critères de soins pour le problème spécifique à l'étude. Les critères de la démarche sont établis afin de permettre l'évaluation des extrants immédiats et à long terme. Ces données mesurées servent également à valuer l'opportunité des critères initiaux de la démarche.

La troisième étape consiste à mesurer les données spécifiques de rendement des soins médicaux et à les comparer avec les critères. Il s'agit d'une étape extrêmement critique, dont la réussite dépend de la sélection appropriée du problème et de l'élaboration de critères opportuns.

La quatrième étape consiste à mettre sur pied un processus d'évaluation confié à un comité de vérification, qui coïncide en général avec le comité d'examen d'usage de médicaments de l'établissement. La tâche la plus difficile de ce comité est de fixer des normes de rendement pour les soins médicaux.

La cinquième étape consiste à étudier et à mettre en œuvre des activités de sensibilisation. Cette phase a sans doute été la plus négligée par les comités d'examen de l'usage des médicaments, mais elle est nécessaire puisqu'elle complète le cycle en rejoignant les médecins; on peut ainsi améliorer le niveau des soins et réduire les frais superflus dans les établissements de soins de longue durée.

Dans chaque établissement, les données ont été recueillies sur des fiches de résumé. Ces fiches étaient conçues de façon à faire ressortir le cas d'usage de médicaments par un patient s'écartant du critère fixé par un comité professionnel. Les cas de non-conformité ont alors été examinés. Cette méthode systématique de repérage des tendances en matière d'usage des médicaments peut être utilisée par les pharmaciens pour coordonner les études d'échantillonnage et pour remplir leur rôle de consultant dans les établissements de soins de longue durée, rôle prévu par les règlements fédéraux. Les définitions suivantes ont été approuvées par le *National Professional Standards Review Council* (Conseil national des normes professionnelles) le 23 novembre 1973 :

a) Étalons : les étalons d'évaluation médicales sont des mesures numériques ou statistiques du rendement habituel observé.

b) Critères : les critères médicaux sont des éléments prédéterminés auxquels on peut comparer certains aspects de la qualité des soins médicaux. Ces critères sont mis au point par des professionnels, en fonction de leurs connaissances et de la littérature professionnelle.

c) Normes : les normes expriment la gamme de variations acceptables par rapport à un étalon ou à un critère; elles aussi sont élaborées par des professionnels.

Silva (1979) a étudié l'usage des médicaments dans un établissement résidentiel pour arriérés mentaux. Il a résumé les types et posologies de médicaments administrés à un groupe important d'arriérés mentaux en établissement. Les sujets de cette étude étaient résidents de neuf immeubles de logement dans un grand établissement d'État pour les arriérés. Ces immeubles, abritant au total 260 clients, ont été choisis aux fins de l'étude parce qu'un système modernisé de dispensation informatisée des médicaments y était utilisé, et que les données pharmacologiques sur les résidents de ces immeubles devaient donc être très précises. Les immeubles étudiés étaient «ouverts», c'est-à-dire que les résidents étaient libres d'aller et de venir pour les repas, le travail, les études et d'autres activités.

Les données pharmacologiques ont été obtenues pour chaque client grâce à un échantillonnage des dossiers de pharmacie de l'établissement, avec l'autorisation du Comité de

recherche de l'établissement. L'étude a porté sur une période de trois mois. Tous les médicaments administrés pendant cette période aux clients faisant partie de l'échantillon ont été pris en compte.

Stoley et al (1972) ont présenté la prescription et l'usage des médicaments au sein d'une collectivité aux États-Unis. Depuis 1963, un système informatisé d'enregistrement des prescriptions contrôlait 85 % des prescriptions dispensées dans une zone géographique bien définie des États de la côte atlantique centrale, les pharmacies hospitalières étant exclues du système. La population étudiée était constituée des patients qui recevaient des prescriptions de médecins et les présentaient à des pharmacies dans la collectivité aux fins d'exécution. Le système n'enregistrait pas les prescriptions présentées aux pharmacies hospitalières ou aux pharmacies situées à l'extérieur du comté de délivrance, ou non exécutées.

Le système d'enregistrement des prescriptions a permis l'enregistrement et l'extraction des données suivantes:

a) Les profils pharmacologiques des patients individuels : il s'agit d'une liste de toutes les prescriptions exécutées, par catégorie thérapeutique et par nom spécifique, y compris les exécutions renouvelées, la quantité prescrite, la forme posologique, les dépenses, et le nom de code du médecin prescrivant;

b) Les profils de prescription des médecins individuels : il s'agit d'une liste de toutes les prescriptions présentés aux pharmacies au sein de la collectivité, par catégorie thérapeutique et nom spécifique, y compris les exécutions renouvelées, la quantité et la forme posologique prescrites, le nombre de médicaments différents prescrits, et les médicaments le plus souvent prescrits; et

c) un profil de consommation des médicaments au sein de la collectivité : ce profil donne le total des prescriptions émises, y compris les exécutions renouvelées, les dépenses totales de médicaments, et certaines caractéristiques des personnes recevant le plus grand nombre de médicaments.

L'usage des médicaments aux États-Unis en 1981 est examiné par Baum et Kennedy (1984). Les chiffres d'usage des produits de prescription médicale chez les patients externes sont fondés sur des données commerciales de l'industrie pharmaceutique, provenant des bases de données par abonnement achetées par la FDA de deux services de commercialisation de produits pharmaceutiques. L' «*Alpha System*» a été acheté de Pharmaceutical Data Services (PDS) de Phoenix (Arizona), et le «*National Prescription Audit*» (NPA) de IMS America, Limited, d'Ambler (Pennsylvanie). Ces deux systèmes mesurent le «débit au détail» de prescriptions, soit le rythme auquel les médicaments sortent de la pharmacie de détail et passent dans les mains du consommateur par le biais d'une prescription officielle. Ces systèmes sont fondés sur

des données relatives aux prescriptions nouvelles et renouvelées, provenant de pharmacies informatisées.

Ces auteurs commentent les caractéristiques des données utilisées pour fournir des informations sur l'usage des médicaments. Ils déclarent que les résultats des évaluations d'usage des médicaments peuvent varier considérablement selon que l'on effectue les mesures en différents points de la chaîne de distribution des médicaments. La quantité totale d'un médicament produite par un fabricant est généralement très supérieure aux quantités expédiées aux pharmacies de détail. Même là où la chaîne de distribution suit d'assez près la chaîne d'usage des médicaments, les quantités ne sont pas nécessairement identiques. Par exemple, le nombre de prescriptions délivrées par les médecins pour des produits spécifiques et le nombre de prescriptions exécutées par les pharmaciens pour les mêmes produits peuvent différer en raison de la substitution de produits génériques et de la non-observance. Les données présentées dans cet article sur le nombre de prescriptions contenant certains éléments pharmacochimiques donnés constituent une meilleure évaluation de l'exposition réelle de la population, mais ces données sont limitées : en effet, elles ne tiennent pas compte de la quantité prescrite.

2.3.2.3 La *Veterans' Administration* (Département des Affaires des Anciens Combattants - VA)

En 1975, la VA a ordonné la mise en œuvre de programmes d'examen de l'usage des médicaments, dans le cadre de son processus de révision interne systématique (Krischer et al, 1982). En 1980, la VA a entrepris de mener une enquête sur le degré d'application des programmes d'examen de l'usage des médicaments, sur leur coût et sur leur efficacité. Chacun des 172 établissements du réseau de la VA a fait l'objet d'une étude, qui a permis de contrôler les ressources d'examen de l'usage des médicaments. On a notamment examiné l'application du contrôle de l'usage des médicaments dans la prescription des antibiotiques à titre prophylactique chez les chefs de services de chirurgie des établissements de la VA (Munster et al, 1979).

2.3.2.4 Le système COMPASS «*Computerized On-line Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System*»

Le système informatisé interactif d'analyse et de surveillance de l'usage des produits pharmaceutiques du régime Medicaid constitue une ressource nouvelle pour la pharmacovigilance en aval de la commercialisation. Ce système est décrit en détail par Strom et al (1985). Le système COMPASS consiste en une très vaste base informatisée de données de facturation du régime Medicaid, conçue de façon à permettre à un chercheur d'enrôler et

d'analyser des cohortes de patients exposés à certains médicaments ou présentant certaines maladies, et de les comparer à des groupes-témoin, appariés ou non. Les données du système COMPASS sont un sous-produit du système MMIS.

Le système COMPASS, conçu par Health Information Design Inc. (HID), est en cours de réalisation depuis 1979. Initialement, HID a entrepris des évaluations sur place du système MMIS de six États et a choisi les données du Michigan et du Missouri (portant sur une population de bénéficiaires du Medicaid qui est passée de 1,2 millions à 2 millions de personnes; depuis le début de l'étude). Plus récemment, les données des régimes Medicaid de la Floride, du Missouri, du Nebraska, de l'Arkansas, du Mississippi, de l'Ohio et de la Virginie ont été ajoutées. HID fournit à ces États un programme d'examen de l'usage des médicaments fondé sur le MMIS, et a obtenu le droit, dans le cadre de ce programme, d'utiliser les données du MMIS pour la pharmacovigilance en aval de la commercialisation («post marketing surveillance» - PMS). La population totale contrôlée par le système COMPASS dépasse aujourd'hui cinq millions de patients.

Le logiciel du système COMPASS est actuellement installé sur un mini-ordinateur fabriqué par Wang Laboratories. Les données pharmacologiques et diagnostiques traitées par le système MMIS de chaque État sont extraites et expédiées aux bureaux de HID. L'identité des patients et des médecins reste strictement confidentielle. La bande magnétique contenant les données extraites fait l'objet d'un tri par numéro d'identification de patient, par type de service/code de service et par date de service, puis d'une vérification permettant d'éliminer les éléments de données erronés ou incomplets. Pendant la phase de vérification, des codes binaires spécifiquement conçus sont attribués à chaque code du «National Drug Code» (Code pharmacologique national - NDC) et de la Classification internationale des maladies (IDC-9 CM). Ceci accroît au maximum la capacité d'enregistrement interactif de dossiers de patients.

Il existe plusieurs méthodes de codage permettant d'évaluer les informations pharmacologiques et diagnostiques. On peut évaluer les données pharmacologiques à partir des codes NDC, de codes génériques, de codes spéficiques de classes thérapeutiques, ou d'autres codes définis par les groupes d'usagers. Il est possible, de la même façon, d'avoir accès aux données diagnostiques à partir de codes ICD-9-CM, de codes de catégorie de maladie ou de codes définis par les groupes d'usagers. Il est impossible d'obtenir les dossiers médicaux primaires des médecins, des hôpitaux ou d'autres sources, à moins que le nombre de demandes ne soit relativement limité.

2.3.2.5 Les régimes indépendants d'assurance-maladie

Wells et al (1985) traitent de l'état de santé, des facteurs socio-démographiques, et de l'usage de médicaments psychotropes au sein du Rand Health Insurance Experiment (Expérience d'assurance-maladie Rand - HIE) en Californie. Les rapports entre les facteurs socio-démographiques, l'état de santé et l'usage de somnifères et de tranquillisants prescrits ont été examinés à partir de questionnaires remplis par les patients et recueillis lors de l'admission. Le HIE portait sur un échantillon aléatoire de la population civile américaine, à l'exclusion des personnes âgées et des patients en établissement, dans six endroits des États-Unis.

Entre 1974 et 1976, le HIE a enrôlé des familles dans six endroits : Dayton (Ohio), Seattle (Washington), Fitchburg et le comté de Franklin (Massachussets) et Charleston et le comté de Georgetown (Caroline du Sud). Les familles participantes ont été assignées au hasard, selon le modèle des choix finis, à l'un des quatorze régimes différents d'assurance-maladie, présentant divers niveaux de partage des coûts (Morris, 1979). Les familles ont été enrôlées dans les régimes d'assurance à titre collectif, seuls les membres admissibles y participant. Il n'a pas été offert de choix de régime; chaque famille pouvant soit accepter le régime expérimental, soit ne pas participer à l'expérience.

L'échantillon de l'étude comprenait tous les individus enrôlés de 18 ans et plus qui avaient rempli des auto-questionnaires d'enrôlement (2 % des adultes enrôlés). Le questionnaire d'enrôlement comportait une batterie de questions sur les somnifères et tranquillisants; les répondants se voyaient demander s'ils avaient reçu des prescriptions de somnifères ou (et) de tranquillisants au cours des trois mois précédents, et combien souvent ils avaient usé de ces produits pendant cette période. Le questionnaire comportait également le «Mental Health Inventory» (Batterie de mesure de la santé mentale - MHI) (un instrument de 38 questions conçu spécifiquement pour mesurer la santé mentale dans le cadre du HIE), ainsi qu'un certain nombre d'autres tests de l'état de santé (notamment le test des contacts sociaux, constitué de trois questions mesurant la fréquence des contacts avec les amis et parents au cours de l'année précédente).

On a examiné les rapports entre l'usage des médicaments, les facteurs socio-démographiques et l'état de santé à l'aide de quatre équations de régression multiples : une pour la probabilité d'usage de somnifères, une pour la probabilité d'usage de tranquillisants, une pour la fréquence d'usage de somnifères, et une pour la fréquence d'usage de tranquillisants (tous les usages étant pris en compte). Les auteurs ont contrôlé les interactions entre le sexe et la santé mentale et entre la santé physique et mentale et la probabilité d'usage de tranquillisants prescrits.

West et al (1977) décrivent l'examen de l'usage des médicaments dans une «*Health Maintenance Organization*» (Organisation d'entretien de la santé - HMO), y compris certains aspects de méthodologie. West et ses collègues décrivent un programme expérimental d'examen de l'usage des médicaments élaboré pour une HMO, avec pour objectifs de créer et de mettre en œuvre un mécanisme permanent d'examen de l'usage des médicaments en fonction de critères fondés sur la littérature scientifique, et d'évaluer l'effet de ce programme sur les pratiques de prescription des médecins. On a choisi sept catégories thérapeutiques de médicaments, représentant plus de 65 % des prescriptions, et on a élaboré des critères pour leur usage. La procédure d'examen de l'usage des médicaments est décrite brièvement.

Johnson et al (1978) ont examiné l'usage des médicaments au sein d'une population de patients indigents, et les dépenses connexes, dans le cadre du programme de soins Kaiser-Permanente. Les objectifs de ce rapport étaient : a) de fournir des données de base sur l'usage des médicaments au sein d'une population de patients indigents bénéficiant de médicaments intégralement payés d'avance, au sein d'un régime complet de soins médicaux de groupe; et b) de repérer les changements intervenus au cours d'une période de plusieurs années dans l'usage des médicaments, et d'identifier les facteurs associés à ces changements.

Le programme de soins Kaiser-Permanente est un régime de soins médicaux de groupe qui assure des services complets payés d'avance à une populaton définie, dont un groupe de patients indigents pour lequel tous les services médicaux sont intégralement payés d'avance par un programme de Centres de soins communautaires financé par le Département américain de la Santé. Les membres de ce groupe reçoivent gratuitement tous les produits de prescription médicale, tous les médicaments en vente libre, ainsi que diverses fournitures médicales, lorsque ces produits ou articles sont prescrits par un médecin du régime Kaiser-Permanente.

Les prescriptions exécutées pour la population étudiée par des pharmacies exploitées par le régime ont été continuellement recueillies, codées, vérifiées et conservées sur des bandes d'ordinateur. Ces données constituent la base de l'analyse.

2.3.3 Le Royaume-Uni

Depuis 1961, le ministère de la Santé britannique a révisé la base sur laquelle sont obtenues les informations relatives aux types de médicaments, de pansements et d'appareils dispensés à titre contractuel par les pharmaciens et distributeurs d'appareils, dans le cadre des services pharmaceutiques du *National Health Service* (Régime national d'assurance-maladie).

On recueille les données suivantes pour la classification des médicaments : l'identité de chaque médicament, la division entre spécialités et non-spécialités, la catégorie thérapeutique de chaque médicament, et la forme physique de l'administration, ainsi (pour les spécialités) que le fabricant et la classification thérapeutique du médicament. Des résumés annuels de ces analyses sont présentés dans les Rapports annuels des ministères responsables des services de santé en Angleterre et au Pays de Galles (*Ministry of Health*) et en Écosse (*Home and Health Department*).

On peut obtenir chaque année pendant un mois, dans les diverses collectivités locales, des informations sur le nombre total et le coût réels des prescriptions dispensées, provenant des opérations de taxation. L'enregistrement du nombre total de prescriptions et de leur coût, pour chaque médecin, s'inscrit dans le cadre du programme général de contrôle du coût des prescriptions de tous les médecins omnipraticiens.

La *Prescription Pricing Authority* (Office de taxation des prescriptions -PPA) est responsable du remboursement du médecin. Les données pour chaque région sont communiquées au Comité des médecins de famille (*Family Practitioner Committee* - FPC) de la région. Le nombre total d'ordonnances, le nombre total de prescriptions, le nombre moyen de prescriptions par ordonnance, les coûts de base et totaux et le coût moyen par prescription sont calculés. Puisque l'on connaît le nombre total de personnes figurant à la liste dressée par chaque médecin pour le NHS, on peut définir le nombre moyen d'ordonnances par personne et le coût total moyen par personne. Si un cabinet donné dépasse 1,25 fois la moyenne régionale, le service des enquêtes de la PPA procède à une vérification. En outre, la PPA peut vérifier tous les médicaments prescrits par un cabinet ou d'un groupe donnés. Au nombre des autres rôles de la PPA, on compte l'identification des prescriptions inopportunes pour des substances cosmétiques ou des produits alimentaires, sauf dans des cas d'exceptions médicales. Au Royaume-Uni, tout médecin reconnu responsable d'avoir prescrit de telles substances sans motif valable peut en voir le coût déduit de son salaire.

La PPA collabore avec le Comité de pharmacovigilance (*Committee of Safety of Medicines*) auquel elle communique des renseignements généraux sur l'usage des médicaments. Il est également possible d'identifier les patients ayant reçu certains médicaments et de dépister chez ces patients tous incidents éventuels.

Binns (1980) déclare que la PPA utilise la technique bien établie de la gestion par exception et se concentre sur les déviations par rapport à la normale. Ceci est particulièrement utile lorsque l'on examine les déviations évidentes; cependant, il ne s'ensuit pas nécessairement que la normale soit appropriée. Il est difficile de nos jours de savoir ce qui est approprié; en effet, les différences énormes entre les divers pays quant au nombre de médicaments disponibles

et à leur usage n'ont pas d'effet visible sur les statistiques nationales de mortalité et de morbidité.

Binns soutient que nous devons nous efforcer de créer de meilleures méthodes d'évaluation du rapport entre les effets économiques et cliniques, d'une part, et le coût et le risque de l'autre. Ce n'est que lorsque le vérificateur thérapeutique peut examiner les deux colonnes du bilan qu'il peut se faire une idée exacte et juste de l'ensemble des résultats.

McDevitt (1979) a indiqué que l'impératif de confidentialité rend de plus en plus difficile l'accès aux données nécessaires pour des examens adéquats de l'usage des médicaments . En outre, les données disponibles ne tiennent pas compte des médicaments en vente libre, ni des ordonnances délivrées aux patients de médecins privés qui paient eux-mêmes leurs médicaments, lesquels sont dispensés à l'extérieur du NHS. Ce système ne permet pas de rapprochement à l'état de santé, et on ne peut évaluer l'opportunité de la thérapeutique.

Wade (1984) examine les antécédents des examens de l'usage des médicaments et en attribue le concept à Sir Austin Bradford Hill, qui fut le grand promoteur de la discipline des «expériences cliniques aléatoires», puis à un épidémiologue, le Dr Archibald Cochrane. Wade déclare que les travaux et l'enseignement du Dr. Cochrane ont puissamment contribué à la première étude de l'usage des médicaments en Irlande du Nord, en 1962-63, qui constituait, selon Wade, «une étude des incidences épidémiologiques de la prescription des médicaments».

En Irlande du Nord, chaque pharmacie envoie toutes les prescriptions remboursées par le NHS à un bureau central (le bureau local de la PPA) aux fins de taxation et de remboursement à la fin de chaque mois. Le total trimestriel pour chaque région représente la quantité de médicaments effectivement dispensée sur prescription aux patients non hospitalisés. Les données relatives aux médicaments fournis aux hôpitaux sont recueillies séparément pour la province dans son ensemble; ces médicaments représentent environ 8 % de la quantité totale prescrite. Les données relatives aux méthodes de prescription des médecins de l'Irlande du Nord sont communiquées confidentiellement au département de thérapeutique de l'Université Queen's de Belfast.

L'étude des pratiques de prescription des amphétamines chez les omnipraticiens, de Hood et Wade (1968) de l'Université Queen's de Belfast, est l'un des premiers examens de l'usage des médicaments jamais effectués. Wade et Hood ont enquêté sur toutes les prescriptions d'amphétamines délivrées par des omnipraticiens entre avril et juin 1966. King et al (1982) décrivent les prescriptions de médicaments psychotropes, d'après les données informatisées de taxation en Irlande du Nord de 1966 à 1980. Ces mêmes données font l'objet d'une autre synthèse de King et Griffith (1984); elles sont particulièrement intéressantes car elles permettent de suivre l'influence possible des troubles civils sur la santé mentale et l'usage de médicaments.

Barnett et al (1981) décrivent et évaluent le programme d'examen des prescriptions dans les hôpitaux de l'Hereford (*Hereford Hospital Prescribing Study*). Voici le mode de fonctionnement d'un système d'opérations informatisé, conçu pour rapprocher les informations d'usage des médicaments aux données diagnostiques : on recueille les données d'analyse des activités hospitalières, selon des méthodes normalisées applicables à tous les patients; le diagnostic et les opérations sont entrés après que les patients quittent l'hôpital; les données relatives aux médicaments sont extraites des dossiers médicaux hospitaliers des patients et enregistrées sur des formules distinctes.

Les données sont entrées puis traitées par un ordinateur ICL 1904. Si aucune erreur n'est constatée après une vérification par programme de validation, les données provenant des deux formules sont fusionnées pour produire le dossier de chaque patient et le fichier principal de données pharmacologiques. Ce dossier existe physiquement sur bandes magnétiques (une bande pour chaque année de fonctionnement du système). Récemment, on a converti le fichier principal en articles de longueur fixe pour créer un fichier à accès rapide, afin de faciliter l'analyse des données. Chaque dossier comporte désormais des données identifiant le patient et des informations sur un médicament donné. Si le patient a pris trois médicaments, trois dossiers lui sont consacrés, tous du même format. Les aspects du système sont décrits en détail.

Les études effectuées ont porté entre autres sur le contrôle de l'administration des médicaments prescrits, sur l'administration des médicaments en vente libre, sur l'évolution de l'usage des médicaments, sur les coûts de prescription, sur la comparaison de l'efficacité des médicaments selon la durée du séjour en hôpital, et sur les incidents pharmacothérapeutiques (p. ex. les hémorragies gastro-intestinales associées aux médicaments antiarthritiques). Les auteurs indiquent que le système a eu un effet considérable sur tous les aspects de l'usage des médicaments dans l'hôpital, bien qu'il soit impossible de chiffrer l'amélioration des soins et l'accroissement de l'efficacité pharmacothérapeutique.

L'usage des antimicrobiens a été étudié chez 18 163 patients dans le cadre d'une enquête nationale sur la prévalence en 1980 (Leigh, 1982), qui a porté sur un échantillon de 10 % environ des lits pour malades aigus en Angleterre, dans 43 hôpitaux. Les dossiers d'hospitalisation de tous les patients ont été examinés pour repérer l'usage d'agents antimicrobiens; 4 037 patients (soit 22 %) recevaient des agents antimicrobiens. Les détails des produits et des moyens d'administration ont été notés sur le questionnaire d'enquête. On n'a noté aucun détail relatif à la posologie ni à la durée du traitement. Les agents antimicrobiens ont été regroupés en 14 catégories.

L'usage des médicaments et les incidents pharmacothérapeutiques chez les patients des services de pédiatrie en Écosse font l'objet d'une communication de Whyte et Greenan (1977). Les méthodes épidémiologiques élaborées pour l'étude des incidents pharmacothérapeutiques ont fait l'objet d'un examen coïncidant avec la présentation de données recueillies par surveillance intensive de 1 000 patients admis à un service de pédiatrie médicale.

Les admissions successives à un service de pédiatrie médicale (48 lits) avec responsabilité régionale des examens cardiologiques et du traitement de la leucémie, ont fait l'objet d'une surveillance intensive selon une méthode semblable à celle de Slone et de ses collègues (1966). Mille épisodes d'admission, mettant en jeu 909 enfants, sont intervenus sur une période de dix mois; 68 cas ont été exclus de l'étude en raison de l'administration d'anesthésie générale ou du transfert à un autre service. On a constitué pour chaque enfant un dossier comportant l'âge, le sexe, le poids, la taille, le diagnostic et la durée du séjour, ainsi que les données sur la thérapeutique avant l'admission et sur les incidents antérieurs, recueillies pendant un entretien avec les parents.

Hamley et al (1980) décrivent l'utilisation d'ordonnances en double comme moyen de recherche et de contrôle. Ces auteurs décrivent une méthode d'étude des tendances de prescription et de la morbidité connexe dans la pratique générale. Les données descriptives étaient automatiquement reproduites sur le second feuillet de chaque ordonnance, grâce à un carnet d'ordonnances en papier autocopiant. On ajoutait sur le second feuillet des données supplémentaires sur le diagnostic, sur l'indication de chaque médicament et sur la nature de la prescription (nouvelle ou renouvelée), ainsi qu'un code d'identification du patient.

On estime que cette méthode constitue un moyen efficace de recueillir des données qui puissent être appliquées à des médecins ou à des groupes de médecins afin d'améliorer les soins aux patients et la santé de ceux-ci et de rationaliser les prescriptions. Dans ce système, les médicaments ont fait l'objet d'un codage centralisé conforme à l'indice pharmaceutique (*Drug Master Index*) du ministère de la Santé, et les indications cliniques, d'un codage conforme à la «*International Classification of Health Problems of Primary Care*» (Classification internationale des problèmes de santé dans les soins primaires) (Royal College of General Practitioners, 1976), afin de permettre aux chercheurs d'identifier les grandes catégories pharmacothérapeutiques. (L'ordonnance peut être modifiée pour prendre en compte les consultations lors desquelles aucun médicament n'est prescrit.) Les informations une fois traitées sont alors communiquées aux médecins qui les ont fournies; des études ultérieures ont permis de constater des corrections dans les tendances de prescription.

Le total des prescriptions chez un omnipraticien urbain a été enregistré sur une période de six mois et classé selon la durée d'administration des médicaments (Murdoch, 1980). Toutes les prescriptions délivrées dans la Faculté de Médecine de Dundee (Écosse) entre octobre 1977 et mars 1978 ont été rédigées en double. Les informations suivantes provenant de chaque ordonnance ont été codées et conservées sur fichier informatisé : a) l'identité, l'âge et le sexe du patient; b) les médicaments prescrits (code de groupe et individuel conforme au code du ministère de la Santé [sécurité sociale]); c) la posologie quotidienne du médicament; d) le nombre de jours de provision prescrit; et e) l'indication pour chaque médicament prescrit (codée selon la Classification internationale des problèmes de santé dans les soins primaires [WONCA 1976]).

Moreland et al (1978) ont effectué un examen des médicaments prescrits dans un hôpital pour enfants de Tayside en 1974-75, à partir des dossiers informatisés de plus de 4 000 enfants par année. Les antimicrobiens représentaient environ un tiers du total des médicaments utilisés chez les enfants et la moitié de tous les patients ont reçu au moins un médicament appartenant à cette catégorie.

Skegg (1982) traite de la pharmacovigilance chez les omnipraticiens du Royaume-Uni. Skegg a été autorisé à obtenir les prescriptions des services de taxation; il rapporte que ce résultat n'a été atteint qu'au bout de négociations longues et difficiles lors desquelles il a été renvoyé d'un fonctionnaire à un autre. Cependant, ses travaux avec Sir Richard Doll ont permis de réaliser plusieurs importants rapprochements cliniques avec l'usage des médicaments. Il conclut que les rapprochements de dossiers constitueraient un utile moyen de pharmacovigilance chez les médecins omnipraticiens, qui révélerait les dangers insoupçonnés des médicaments, tout en fournissant davantage de renseignements sur les incidents découverts par ailleurs. Un projet à grande échelle serait particulièrement utile pour le dépistage des effets à retardement, tels que l'induction du cancer, la mort subite à l'extérieur des hôpitaux, et les effets sur le fœtus, tous facteurs difficiles à étudier par d'autres moyens. Outre que cette méthode révélerait les dangers de certains médicaments, elle donnerait des preuves positives de l'innocuité de certains autres, et pourrait même amener la découverte d'avantages inattendus de certains médicaments.

Les résultats des travaux de Skegg sont décrits en détail par Skegg et al (1977). La population étudiée consistait en des patients inscrites chez 19 omnipraticiens. Les données de base sur ces patients (sexe, date de naissance) ont été extraites des fiches informatisées de l'«Oxford Community Health Project». La PPA a fourni des photocopies de toutes les ordonnances FT-10 portant les cachets des médecins participants. Ces formules comprenaient des ordonnances délivrées par les adjoints et les remplaçants des médecins utilisant les ordonnances au nom des médecins principaux, mais non celles délivrées par d'autres médecins

(p. ex. les médecins hospitaliers). On s'est ainsi assuré que seules les prescriptions effectivement exécutées sont prises en compte.

Les données extraites de chaque prescription *ont été codées et ajoutées au dossier* informatisé de chaque patient. Tous les articles complets prescrits ont été traités indépendamment, qu'il y en ait ou non eu deux ou davantage de prescrits sur une seule ordonnance. Dans ce rapport, le mot «prescription» désigne donc une prescription pour un seul médicament. Les prescriptions d'articles autres que les médicaments ont été omises. Les omnipraticiens n'ont pas reçu d'informations sur leurs prescriptions avant la fin de l'étude, afin d'éviter de fausser les résultats.

Skegg (1984) résume son travail dans la communication «*Relation between drug utilization and morbidity, a record linkage study*» (Rapport entre l'utilisation des médicaments et la morbidité, étude de rapprochement de dossiers). Il conclut ce genre de recherche est particulièrement prometteur dans les pays où les services de santé sont très organisés, tels que les pays scandinaves et le Royaume-Uni. Les rapprochements avec les faits morbides ont été effectués à l'aide d'un fichier informatisé distinct contenant les données provenant des cabinets de groupe dans lesquels les omnipraticiens notaient leur diagnostic dans un carnet de notes personnel («E-Book»). Ce fichier a été analysé afin de révéler les associations entre les médicaments et les faits.

2.3.4 Les pays nordiques

2.3.4.1 La Suède

L'utilisation des médicaments en Suède est décrite par Bergman et Sjoquist (1984). Ces auteurs examinent les sources d'information disponibles sur l'utilisation des médicaments au sein de la population suédoise. On examine les statistiques du marché en gros, les fournitures de médicaments aux hôpitaux et les données de prescriptions. La consommation de médicaments est exprimée en DDD par habitant, une DDD étant la dose recommandée moyenne pour la principale indication de chaque médicament. Dans des circonstances idéales (c'est-à-dire dans le cas de médicaments utilisés sans interruption pour une seule indication) le nombre de DDD par population doit concorder avec les données de morbidité. Ceci est le cas pour les médicaments antidiabétiques.

Cette unité de mesure présente plusieurs difficultés, notamment l'écart important entre la posologie recommandée et la posologie prescrite, et l'utilisation du médicament pour des indications très différentes telles que les névroses et les psychoses dans le cas des neuroleptiques. Néanmoins, elle reste utile pour la vérification thérapeutique lorsqu'il s'agit de

suivre et de corriger les habitudes thérapeutiques du personnel hospitalier et de soins primaires.

Les données de gros combinées aux données de base extraites de prescriptions individuelles sont particulièrement utiles à cette fin. On peut connaître l'usage des médicaments chez les patients individuels grâce à l'enregistrement continu des achats de produits de prescription par un échantillon de 17 000 habitants du comté de Jamtland (Boethius, 1977) et de 21 000 habitants de la région de Tierp (Riezenstein et al, 1979).

Depuis 1965, les totaux des ventes de médicaments aux pharmacies et hôpitaux ont été enregistrées par la Svensk Lakemedelsstatistik AB (Agence suédoise de statistique pharmacologique - LSAB). Les statistiques de ventes sont publiées trimestriellement dans la revue Swedish Drug Market et sont distribuées aux médecins, à l'industrie pharmaceutique, au ministère de la Santé (Département des produits pharmaceutiques), et à la Corporation nationale suédoise des pharmacies. Ce dernier organisme publie ces statistiques depuis 1975 pour l'ensemble du pays, ainsi que pour chaque comté, ou même pour des régions géographiques de plus faible importance, sur demande. Ces statistiques sont fondées sur les factures de médicaments livrés aux pharmacies par les grossistes. En outre, les statistiques de ventes totales de médicaments aux hôpitaux ont été publiées depuis 1974, d'après les factures aux hôpitaux.

Un programme permanent de recherche sur les prescriptions fonctionne à l'échelle nationale depuis 1974. On enregistre les données suivantes pour un échantillon de 1 sur 288 prescriptions dispensées en Suède en un an : âge et sexe du patient; nom et quantité du médicament prescrit; posologie quotidienne; montant de la quote-part du client; et coût total (Kristoferson et Wessling, 1977, et Wessling, 1986).

Grâce à la collaboration de la LSAB, de la Corporation nationale suédoise des pharmacies, de l'Association médicale suédoise et du Ministère de la Santé, une enquête sur le diagnostic et la thérapeutique fonctionne en Suède depuis 1978, à laquelle participe un échantillon aléatoire rotatif de médecins (environ 1 750 médecins par an). Pendant la semaine que dure l'enquête annuelle, les médecins délivrent toutes les prescriptions sur des ordonnances en papier autocopiant, en ajoutant l'indication pour chaque médicament (Agenas et al, 1980). Le diagnostic ou les symptômes sont codés conformément à la Classification internationale des maladies (ICD 1965).

Obtenir une évaluation précise de l'usage global d'un médicament courant tel que le diazépam présente des difficultés évidentes. Par exemple, en 1981, quatre compagnies fournissaient le marché pharmaceutique suédois en quelque 70 produits contenant du diazépam, sous formes orale, rectale et parentérale, de diverses teneurs et tailles de paquets, à des prix différents. Il est encore plus compliqué de comparer l'usage du diazépam à celui de médicaments

apparentés de près, tels que le chlordiazépoxyde, l'oxazépam et le nitrazépam. Pour surmonter ces difficultés, une dose quotidienne désignée (DDD) a été établie pour chaque médicament, après consultation des experts dans divers domaines de la pharmacothérapie.

Les pays nordiques ont convenu d'utiliser le système de classification anatomique-thérapeutique-chimique (ATC). Ce système à cinq niveaux est une version perfectionnée du code EPhMRA/IPMRG à trois niveaux. Au cinquième niveau, le code ATC identifie des produits chimiques individuels. À titre d'exemple, toutes les préparations de diazépam portent le code N 05 BA 01.

Depuis le milieu des années 70, la Corporation nationale suédoise des pharmacies a publié chaque année des statistiques sur l'usage des médicaments (Svensk Lakemedelsstatistik, 1981) contenant des données de ventes exprimées en DDD. Les pays nordiques ont convenu d'utiliser le système des DDD tel qu'adopté et recommandé par le groupe de recherche de l'OMS sur l'usage des médicaments (OMS, 1979). On a contrôlé la validité des données du marché en gros en les comparant aux données de prescription; on a constaté une assez bonne concordance, pourvu que la période d'observation soit suffisamment longue et que la base de patients soit suffisamment importante (Bergman, 1978).

Bergman (1978) a également mené des recherches sur la fiabilité des données du marché de gros. Les chiffres fournis par les grossistes suédois pour les antidiabétiques, pour un trimestre d'une année, ont été utilisés pour la comparaison avec les données de prescription, par «doses quotidiennes» par millier d'habitants. Les médicaments antidiabétiques distribués en gros dans l'île de Gotland ont été comparés aux médicaments prescrits. Des renseignements supplémentaires ont été recueillis lors d'entrevues et à partir de questionnaires et de dossiers hospitaliers, etc., sur un échantillon de patients (n=54) et de leurs médecins prescripteurs (n=37).

Gotland (Suède) est une région rurale bien définie dont la population en 1972 était de 53 805 habitants. La LSAB a communiqué à l'auteur les totaux mensuels de ventes d'insuline et d'antidiabétiques par voie orale pour l'île. Simultanément, on a recueilli à la pharmacie centrale de Gotland les chiffres de prescription de ces médicaments aux patients (n=868) et les chiffres de fourniture des hôpitaux (n=3). Les totaux de ventes et les chiffres de prescription ont été comparés par doses quotidiennes par millier d'habitants.

Cet article et d'autres décrivent un certain nombre d'études réelles. On présente par ailleurs des comparaisons nationales et internationales portant sur des médicaments anti-diabétiques et psychotropes. Cette communication traite en outre du rôle méthodologique de la DDD. L'auteur fait observer que le calcul des DDD de médicaments utilisés à des doses sensiblement différentes pour des indications différentes et de médicaments utilisés pour des traitements à court terme (p. ex. les antibiotiques et les analgésiques légers) présente des

difficultés. En outre, la méthode des DDD ne tient pas compte des différences dans la fréquence de la thérapeutique d'association.

On trouve une autre source d'informations sur l'usage des médicaments dans l'ensemble de la Suède dans une enquête nationale par entrevues portant sur un échantillon aléatoire de la population âgée de 16 à 74 ans (Enquête sur les conditions de vie en Suède - Service central de la statistique). Selon cette enquête, 25 % des DDD en moyenne correspondent à des patients situés hors de cette fourchette d'âge (surtout au-dessus). On a constaté des chiffres encore plus élevés pour les glucosides cardiotoniques (45 %), les diurétiques (36 %) et les antidiabétiques par voie orale (33 %). Ce fait présente d'importantes incidences pharmacologiques puisque l'élimination des médicaments, notamment par l'excrétion, est ralentie chez les personnes âgées. En outre, l'étude du comté de Jamtland, où on peut étudier les barèmes individuels de posologie pour les différents groupes d'âge, a révélé que nombre de patients âgés ne bénéficient pas d'une posologie bien réglée pour des médicaments tels que la digoxine, les sulfamides et les tétracyclines, dont l'excrétion dépend des fonctions rénales. Les données internationales sur l'usage des médicaments chez les personnes âgées révèlent également qu'il convient de prêter beaucoup plus d'attention au concept de la posologie gériatrique pour de tels médicaments.

Dans les hôpitaux, le contrôle permanent de l'usage des médicaments, exprimé en DDD par jour-lit, peut servir de base simple et peu coûteuse à la révision des routines pharmacothérapeutiques et à la planification de la formation pharmacologique continue du personnel soignant. Il ne faut pas non plus oublier le domaine des soins primaires, dans lequel 70 % des médicaments environ sont dispensés, et où on constate un besoin sérieux de méthodes semblables.

Les statistiques sur la distribution de médicaments en Suède sont converties en DDD grâce à des routines informatisées. Ces statistiques sont communiquées par la Corporation nationale des pharmacies à de nombreux médecins et pharmaciens et aux Comités de pharmacie et de thérapeutique locaux, qui fonctionnent jusqu'ici surtout dans les hôpitaux. De telles informations devraient être précieuses pour la planification et l'évaluation des programmes d'information pharmacologiques, et pour l'identification de problèmes pharmacologiques exigeant des enquêtes plus poussées.

Les sources d'information disponibles en Suède permettent une évaluation approximative de l'usage des médicaments. La pertinence médicale des données obtenues doit faire l'objet d'une évaluation poussée; lorsqu'on repère des problèmes, il faut souvent mener des études complexes afin d'obtenir les données détaillées nécessaires pour porter des jugements cliniques sur la qualité de la thérapeutique.

Les auteurs concluent que les recherches sur l'usage des médicaments doivent désormais se concentrer sur le rapprochement entre les données de prescription et les données cliniques pertinentes sur les effets primaires et secondaires des médicaments. Les installations techniques nécessaires pour ces études existent déjà, mais la qualité des données pharmacologiques cliniques laissent beaucoup à désirer. Le développement de ces recherches dépendra également de l'importance relative qu'attacheront les autorités à la confidentialité des patients individuels, d'une part, et à l'innocuité et à l'efficacité des médicaments pour la collectivité, d'autre part.

Le processus de vérification de l'usage des médicaments dans les hôpitaux est décrit par Bergman et al (1980). Cette méthode mettait en jeu l'étude dans chaque service des DDD des médicaments évalués, le total étant divisé par le nombre de jours-lits. Les auteurs concluent qu'il s'agit d'un indicateur relativement peu coûteux de l'usage des médicaments en milieu hospitalier, qui constitue une base appropriée pour la vérification thérapeutique.

Boethius (1977) décrit les tendances en matière d'usage des médicaments, que reflètent les données recueillies par l'enregistrement permanent des prescriptions dans le comté de Jamtland (Suède). Depuis 1977, quelque 16 600 personnes (tous les individus nés les quatre mêmes jours de chaque mois) ont été suivies. Les données extraites des prescriptions exécutées par les pharmacies sont exploitées en permanence pour la constitution de listes pharmacothérapeutiques, qui contiennent le numéro d'identité du patient, ainsi que des données telles que l'âge et le sexe, l'année et la semaine d'achat du médicament, le médecin prescrivant, le montant total et la posologie du médicament, et le type d'ordonnance. L'indication de la prescription n'est pas notée. Les médicaments en vente libre ne sont pas pris en compte.

Les rapports entre l'usage des médicaments et les tendances de morbidité sont recensés par Westerholm et al (1984). Les auteurs soulèvent la question suivante : les données sur l'usage des médicaments reflètent-elles l'état de santé en Suède de la même façon que d'autres types de données sanitaires (causes de décès, rapports de maladie, diagnostics à la sortie, nombre de jours d'inscription à la liste des malades)?

Les données dont font état Bergman et Sjoquist (1984) ont été analysées pour examiner les correspondances entre les catégories de prescription et les catégories diagnostiques. Ces catégories de données sont extraites (région par région) de diverses sources nationales en Suède : la recension des causes les plus couramment indiquées sur les rapports de maladie, une enquête diagnostique et thérapeutique menée d'octobre 1980 à septembre 1981, les chiffres de ventes de médicaments aux hôpitaux en 1981, la recension des diagnostics les plus courants à la sortie des patients hospitalisés en 1977, et la liste des causes de décès les plus courantes en 1977. Les auteurs rapprochent ainsi les ventes de certains médicaments et les rapports sur les maladies (provenant de sources diagnostiques).

Les auteurs concluent que, malgré l'imparfaite correspondance entre ces sources d'information, les analyses démontrent d'importantes similitudes entre l'image que donnent ces deux types de sources de données sur l'état de santé du pays. Bien entendu, il faut tenir compte du fait que (pour des raisons évidentes) certaines maladies et blessures ne figurent pas à toutes les sources.

Meirik et al (1979) décrivent une étude intéressante de l'usage des contraceptifs et des stérilets qui avait pour but d'examiner les taux de fertilité au sein d'une population. Il s'agit d'un exemple de la façon dont les données sur l'usage des médicaments peuvent servir à évaluer la santé et la maladie au sein d'une collectivité. En appliquant cette méthode pour calculer les taux totaux de fertilité et d'avortement et l'usage de contraceptifs oraux et de stérilets en Suède en 1975, les auteurs notent 1,8 accouchement et 0,6 avortement légal par femme en 7 ans d'utilisation de contraceptifs oraux et 6 ans d'utilisation du stérilet.

La nature des analgésiques prescrits dans l'ensemble du Jamtland a été examinée par Gustafsson et Boethius (1982). Les sources de données ont été décrites ci-haut.

L'utilisation d'antiparkinsoniens en Norvège, en Suède, au Danemark et en Finlande entre 1975 et 1979 est étudiée par Aquilonius et al (1981). Ces auteurs examinent l'usage des antiparkinsoniens dans les hôpitaux et au sein de la collectivité, à partir des quantités totales de ces médicaments vendues en Norvège, en Suède et au Danemark, et de la quantité vendue dans les pharmacies en Finlande. L'unité d'usage est la DDD par jour par millier de patients. On peut également mesurer l'usage de médicaments anticholinergiques en association avec la levodopa.

2.3.4.2 La Norvège

En Norvège, il existe un système unique centralisé de vente de médicaments en gros. On se procure gratuitement les médicaments pour les maladies chroniques ou prolongées.

Deux comtés ayant une consommation d'hypotenseurs inférieure à la moyenne et deux comtés ayant une consommation supérieure à la moyenne ont été sélectionnés aux fins d'une étude des prescriptions chez les omnipraticiens (Baksaas et al, 1970), en fonction des statistiques sur les ventes régionales de médicaments. Pendant la première partie de l'étude, on a recueilli toutes les prescriptions des omnipraticiens pour les traitements hypotenseurs pendant le mois d'octobre 1975. Immédiatement après, les omnipraticiens remplissaient un questionnaire dans lequel ils décrivaient leur diagnostic et leurs critères et procédures thérapeutiques pour l'hypertension artérielle. Les deux parties de l'étude ont été analysées et comparées. L'observance et les incidents pharmacothérapeutiques ont également été notés.

On a utilisé pendant l'enquête une formule d'ordonnance à deux feuillets, le premier correspondant à l'ordonnance standard, et le second constituant un double et comportant des questions supplémentaires sur le patient : identité, date de naissance, initiales, sexe et adresse. Le type de consultation (au cabinet du médecin ou au téléphone) a également été noté. La tension artérielle (TA) et la date de relevé avant le traitement, la TA au dernier examen et la date de celui-ci, et la TA à la date de la prescription ont été notées, ainsi que les affections coexistantes telles que l'angine de poitrine, l'arythmie et l'insuffisance cardiaque ont également été notées. On a en outre noté s'il s'agissait d'une première prescription, d'une prescription renouvelée, d'une prescription modifiée (p. ex. quant à la posologie ou à la prescription proprement dite), ou d'une prescription supplémentaire. On a également noté les noms, la concentration et la posologie des autres médicaments réguliers; tous effets secondaires; les autres services médicaux; et enfin, l'évaluation par le médecin de l'effet thérapeutique (bon, moyen, mauvais ou aucun). Les informations extraites des prescriptions ont été codées numériquement afin de permettre le traitement par ordinateur. Ont coopéré à cette étude le ministère norvégien du Bien-être social, la Direction générale norvégienne de la Santé, le Monopole pharmaceutique norvégien, l'Association médicale norvégienne, et la Société pharmaceutique norvégienne.

2.3.4.3 Le Danemark

Andreasen et al (1979) décrivent une méthode d'échantillonnage des prescriptions remboursées au Danemark. Cette communication présente une méthode peu coûteuse d'obtenir une expression quantitative de l'usage, de la disposition et du coût des médicaments dans le comté d'Aarhus, qui compte 500 000 habitants. Cette méthode est fondée sur une utilisation systématique de toutes les informations disponibles sur chaque prescription. Les concepts des «paramètres d'entrée», des «unités calculées» et des «unités dérivées» sont traités. Ces unités concernent la fréquence de prescription et l'âge et le sexe des patients par rapport à des fréquences posologiques spécifiques (unités pondérées ou doses quotidiennes désignées - DDD). Les auteurs évoquent la possibilité de créer une base de calcul de la fréquence de certaines maladies et des effets secondaires des médicaments, et donnent des exemples de l'application de leur méthode à certaines catégories de patients et à certains médicaments, tout en citant certaines limitations de cette méthode et en déclarant qu'il convient de la considérer comme complément d'autres méthodes plus complètes d'étude de la consommation des médicaments.

Pour les médicaments remboursés, on peut obtenir les informations suivantes : a) un numéro d'identification du sujet, de dix chiffres, dont on peut extraire l'âge et le sexe; b) un numéro d'identification de la pharmacie; c) la date de la vente du produit pharmaceutique; d) le numéro d'identification du produit pharmaceutique; e) la dose totale prescrite; f) la dose

quotidienne prescrite ou la dose quotidienne maximum; et g) le coût total de la quantité prescrite.

Les auteurs ont dressé un tableau statistique. L'échantillonnage a été effectué avec l'aide d'un ordinateur utilisant 1 412 chiffres aléatoires uniformément distribués. On traite des possibilités et des limitations du système.

Si une étude a pour but d'effectuer des comparaisons statistiquement équilibrées entre différents groupes de population ou entre différentes périodes de temps, il est nécessaire de spécifier le degré de changement que l'on désire montrer et le seuil de confiance requis. Ces exigences déterminent l'importance de l'échantillon nécessaire. La valeur de l'information obtenue à partir d'un échantillon élargi doit toujours être proportionnée au coût et à la difficulté accrus de collecte des informations. Pour des fins plus spécifiques, telles que la création d'une base de calcul de la fréquence des effets secondaires, ou le rapprochement de la dose quotidienne prescrite et de l'âge du patient, il est nécessaire d'utiliser des échantillons importants. Le coût peut cependant en être réduit si l'on effectue un «échantillonnage sélectif», en ne codant que les données des prescriptions pertinentes de l'échantillon, et en se bornant à compter les autres.

Puisque l'objectif final reste d'acquérir des connaissances sur la quantité effective de produit actif ingérée par chaque individu, la méthode décrite ici présente des lacunes à la fois imprévisibles (p. ex. l'effet de la non-observance) et prévisibles (il est seulement possible d'obtenir des données sur les médicaments remboursés par le service de santé public; on ne sait rien des médicaments consommés dans les hôpitaux ou utilisés dans les cabinets des médecins). Cette méthode doit être considérée comme substitution et complément à d'autres méthodes qui présentent elles aussi leurs inconvénients (entrevues, statistiques de ventes/de production, etc.).

2.3.4.4 La Finlande

Hemminki (1982) examine les problèmes de mesure de la consommation de médicaments psychotropes en Finlande et en Norvège. Cet auteur soulève la question d'un problème important posé par la dose quotidienne désignée (DDD). Hemminki exprime certaines préoccupations quant à l'utilité de la DDD dans l'étude des médicaments psychotropes puisque ces médicaments sont utilisés selon une posologie très variée en fonction des indications psychiatriques individuelles.

Elle présente le concept de la «dose-étalon d'exposition» (*Defined Exposure Dose* - DED), qui permet d'estimer l'exposition chimique potentielle de la population aux médicaments. On a demandé à un groupe d'experts d'estimer les quantités de certains médicaments qui, d'après eux, produiraient des effets égaux à ceux de 10 mg de diazépam par jour. Pour différents

médicaments, la DED s'est avérée différer considérablement de la DDD. Par exemple, l'halopéridol présentait une DDD de 8 mg mais une DED de 1 mg seulement. En revanche, la DDD et la DED du phénobarbital étaient pratiquement identiques, à 100 et 108 mg respectivement. En appliquant cette technique, on a examiné l'usage comparable des médicaments en Norvège et en Finlande.

Hemminki fait également ressortir d'autres problèmes de mesure de la consommation des médicaments psychotropes, notamment les difficultés de comparaison des ventes de médicaments, des pratiques de prescription des médecins et de l'usage des médicaments. Dans certains pays règne une profusion de substances actives, de spécialités et d'associations médicamenteuses, ce qui rend les calculs extrêmement difficiles. Du reste, les chiffres de ventes de médicaments sont souvent secrets.

Des études nationales par entrevues ont montré que l'usage de suppléments de vitamines en vente libre a augmenté en Finlande à la fin des années 70 (Klaukka et al, 1985). Ces données ont été extraites de trois enquêtes nationales sur la santé en Finlande menées par entrevues en 1968, 1976 et 1978-80. Les échantillons étaient représentatifs de la totalité de la population, à l'exception des patients en établissements. Cette série d'enquêtes («*Mini-Finland Health Survey*») a constitué une source importante de données sur l'état de santé et le comportement de santé des Finlandais âgés de 30 ans et plus. Parallèlement à l'enquête sur l'état de santé général, on a mené une étude de prévalence visant à estimer le nombre de personnes en Finlande recevant des glucosides cardiotoniques (Impivaara, 1985). Cette étude a porté sur un échantillon de 8 000 personnes, représentatives de la population finlandaise adulte.

Cette enquête comportait deux parties principales : entrevue sur la santé et visite médicale. Les entrevues sur la santé ont été effectuées par des infirmières des services locaux d'hygiène publique qui ont interrogé les sujets environ 2 semaines avant la visite médicale. On a posé lors de l'entrevue des questions sur l'utilisation de médicaments à ce moment. Les médicaments cités ont été vérifiés d'après les prescriptions ou d'après les étiquettes des paquets. Ont participé aux entrevues sur la santé 7 703 personnes (soit 96,3 % de l'échantillon).

Les visites médicales ont été effectuées grâce une clinique mobile de l'Institut de recherche du ministère du Bien-être social. Ont participé 7 217 personnes (92,2 % de l'échantillon). Avec l'invitation à se présenter à la visite, les personnes examinées ont reçu un questionnaire comprenant des questions sur les médicaments qu'ils prenaient à ce moment. On leur demandait de se munir des ordonnances pour les médicaments qu'ils avaient pris au cours des 12 mois précédents. On n'a pas informé les répondants au préalable du fait que l'étude portait sur la digitale. Des infirmières spécialement formées ont vérifié les questionnaires et les ordonnances et ont noté tous les médicaments utilisés par les patients au cours des 3 mois précédents. On a également noté si ces médicaments étaient pris régulièrement ou temporairement et s'ils avaient été pris au cours des périodes de 7 et 2 jours précédentes.

Un questionnaire, portant entre autres sur l'usage des médicaments, a été envoyé par la poste aux personnes qui n'avaient pas participé à la visite médicale. Un sous-échantillon aléatoire (20 %) des participants à la visite médicale a fait l'objet d'une nouvelle visite 3 mois plus tard environ. Ce sous-échantillon a permis d'évaluer a reproductibilité du questionnaire et la variation dans l'usage déclaré des médicaments. La variation à long terme a été estimée dans un échantillon représentatif distinct de personnes âgées de 30 à 69 ans, extrait du registre de la population.

2.3.4.5 L'Islande

Puisque les enregistements et analyses de données en continu ne sont pas faisables en Islande (Grimsson et Olafsson, 1977), on y a substitué deux études ponctuelles portant sur toutes les prescriptions à Reykjavik, la première en novembre 1972 et la seconde en novembre 1974. Les données suivantes ont été recueillies sur l'ordonnance : a) le nom et le numéro du patient; b) le code du médecin; c) le nom, la concentration et la forme posologique du médicament; d) la quantité; et e) le prix.

Le Registre national islandais a été informatisé en 1952 et est mis à jour chaque année. On utilise deux numéros d'identification. Le principal donne la date de naissance en neuf chiffres : les six premiers correspondent à la date de naissance proprement dite (jour, mois, année), les deux suivants constituent un numéro de série, et le dernier est un chiffre de vérification. L'autre numéro d'identification, qui est largement utilisé par diverses institutions, est un numéro de huit chiffres, attribué à l'âge de 12 ans, qui indique le nom de la

personne, par ordre alphabétique. Les objectifs principaux de ces études étaient : a) de recueillir des informations sur les pratiques de prescription des médecins et sur l'usage ou l'abus des médicaments par les bénéficiaires; b) de donner aux autorités sanitaires un moyen de contrôler les prescriptions et de surveiller l'usage des médicaments; et c) de fournir des statistiques sur la consommation de médicaments, à l'usage des pharmacologues, sociologues, psychiatres et psychologues, etc., étudiant la pharmacodépendance. On décrit des systèmes pour chacun de ces éléments.

2.3.5 L'Europe (hors du Royaume-Uni et des pays nordiques)

2.3.5.1 La République Fédérale d'Allemagne

Bien que Gross (1981) effectue de nombreuses comparaisons d'usage des médicaments en Allemagne et dans d'autres pays, les sources de ses données ne sont pas décrites. Il semble s'agir essentiellement de chiffres de ventes. Il recommande que l'Association des fabricants de produits pharmaceutiques de la RFA suive l'exemple de l'industrie britannique des produits pharmaceutiques en établissent une unité de recherche médicale qui aurait entre autres pour objectif de «réviser les statistiques relatives à la santé des populations par rapport à l'usage des médicaments.»

2.3.5.2 L'Italie

Les systèmes ne sont pas bien décrits (Grassi, 1979). Les données semblent provenir d'enquêtes de commercialisation, d'échantillons relatifs à des hôpitaux, de praticiens, de pharmaciens, et de «commerçants en produits pharmaceutiques»; elles auraient été «élaborées par des méthodes statistiques».

2.3.5.3 Les Pays-Bas

Haayer (1982) examine l'hypothèse selon laquelle la rationalité des prescriptions est déterminée par les caractéristiques des médecins plutôt que par celles du patient. Haayer examine également le rapport entre la rationalité des prescriptions et l'utilisation par les omnipraticiens de sources différentes d'information et de produits pharmaceutiques. La rationalité des prescriptions a été évaluée par un groupe d'experts selon la méthode de l'histoire de cas. Les données sur l'utilisation des différentes sources d'information ont été recueillies lors d'entrevues de suivi.

La prescription par les médecins omnipraticiens (qui représentent les trois quarts de toutes les prescriptions pour patients externes aux Pays-Bas) a fait l'objet d'une étude commencée en 1979. Au début de l'étude, il y avait 148 médecins omnipraticiens non dispensateurs à Twente; on en a exclu 17, pour des raisons techniques et méthodologiques.

Les données ont été recueillies par le biais d'un auto-questionnaire, suivi d'une entrevue. Dans le questionnaire, on a recueilli des données relatives aux prescriptions rationnelles et à l'âge de l'omnipraticien. Les quatre critères suivants ont été utilisés pour définir la prescription rationnelle : a) l'opportunité par rapport aux symptômes/à la maladie du patient et l'absence de thérapeutique meilleure; b) l'efficacité pour le traitement des symptômes/de la maladie; c) l'innocuité, avec un minimum d'effets secondaires; et d) la justesse de la posologie et de la durée du traitement selon l'indication.

À partir de ces critères, il convient de juger de la rationalité des prescriptions dans le contexte des indications. Il n'existe pas de données de ce genre (c'est-à-dire les prescriptions avec leurs indications) aux Pays-Bas; ces données ont donc dû être obtenues directement des médecins. Deux omnipraticiens et un pharmacologue clinicien ont conçu huit histoires de cas ressortissant à la pratique courante, dans lesquelles on pouvait suivre plusieurs régimes de traitement possibles. On a demandé aux omnipraticiens de décider ce qu'ils prescriraient dans de tels cas, et de rédiger une prescription complète.

2.3.5.4 L'Espagne

Laporte et al (1983) ont examiné les études d'usage des médicaments en tant que moyen de déterminer l'efficacité pharmacothérapeutique. Les données ont été recueillies grâce à un système de collecte spécial pour les examens d'usage des médicaments, fondé sur les chiffres de ventes de plus de 20 pharmacies et du plus important grossiste d'Espagne. Les données obtenues grâce à ce système sont validées périodiquement par comparaison avec des données provenant d'autres sources. Les auteurs ont établi cinq paliers de valeur intrinsèque : a) valeur élevée; b) valeur relative; c) valeur douteuse; d) aucune valeur; et e) valeur inacceptable. On a également examiné le potentiel d'usage. Les critères pour cet examen étaient : a) potentiel élevé d'usage; b) potentiel d'usage relativement élevé; c) potentiel d'usage limité; et d) non pris en compte. Toutes les spécialités ont été évaluées et classifiées, selon les critères ci-dessus, par un groupe de 5 pharmacologues cliniciens qui ignoraient le volume de ventes de chaque produit. Les décisions étaient collectives.

Les résultats de cette étude semblent indiquer que ce type d'analyse peut constituer un moyen utile d'évaluer l'efficacité des médicaments au sein de la collectivité, et d'identifier des priorités et des lignes directrices pour la sélection de médicaments dans chaque pays. Les auteurs concluent qu'il serait naïf de croire que la rationalisation des fournitures de médicaments, par l'élimination de médicaments irrationnels, inactifs et inacceptables, réduirait les dépenses de produits pharmaceutiques. Ils soutiennent que les restrictions réglementaires à elles seules ne peuvent guère améliorer l'usage des médicaments. Seule une combinaison de mesures de réglementation, d'information et de sensibilisation, assortie d'une amélioration générale de la qualité des soins aux patients externes au sein du régime national de soins espagnol, qui est responsable de la majeure part des prescriptions de médicaments, pourrait amener la rationalisation de l'usage des médicaments.

2.3.5.5 L'Israël

Shapiro et al (1981) décrit l'usage des antibiotiques dans les services de chirurgie de deux hôpitaux de Jérusalem, déterminé par la pharmacovigilance et influencé par un programme d'intervention. On a effectué un examen prospectif de l'usage des antimicrobiens dans les services de chirurgie de deux hôpitaux de Jérusalem.

2.3.6 L'Australie

Wade (1976) fait le point sur l'usage des médicaments en Australie. Les tendances d'usage des médicaments au sein des populations urbaines ont été étudiées pendant un an dans deux villes australiennes typiques, Traralgon (Victoria) et Sydney (Nouvelles-Galles du Sud), par des entrevues menées dans 10 % des foyers, sélectionnés par échantillonnage aléatoire et d'après les fiches des pharmacies. Les questions avaient trait à l'état de santé, aux invalidités à répétition ou chroniques, et à l'exposition aux médicaments au cours des deux semaines ayant précédé l'entrevue. Cette étude a tiré partie d'une base de données qui comprenait les chiffres du «*Pharmaceutical Benefits Scheme* » (Régime de remboursement des produits pharmaceutiques - PBS) (un système de subvention fédérale partielle, décrit plus loin) et les résultats de l'enquête sur la morbidité de l'Ordre océanien des médecins omnipraticiens.

Le système australien est décrit plus en détail par Hall (1984). Les médicaments prescrits par les médecins en Australie sont dispensés par deux voies principales : les pharmacies de détail et les hôpitaux. L'usage des médicaments dans les hôpitaux ne peut être contrôlé systématiquement à l'échelle nationale. Cependant, l'usage de médicaments distribués par les pharmacies de détail peut être examiné à l'échelon national grâce aux mécanismes de distribution des médicaments en Australie.

Il existe deux catégories de médicaments : les uns sont remboursés par le PBS, et les autres non. Dans le premier cas, les médicaments sont subventionnés par l'État fédéral australien; dans le second, le patient en paie le coût intégral.

Les médicaments subventionnés par le PBS sont énumérés dans un manuel publié trois fois l'an. Il existe deux niveaux de subvention au sein du PBS : subvention intégrale pour les retraités, et subvention variable pour le reste de la population, qui paie une quote-part fixe, laquelle était de 3,20 $ au moment de la publication de l'article. Cette subvention fait que les médicaments remboursés par le PBS représentent 90 à 95 % des prescriptions exécutées dans les pharmacies de détail. Il existe trois niveaux de contrôle des médicaments inscrits au PBS : a) sans restriction : le médicament peut être prescrit pour toute indication; b) restriction d'indication : les indications spécifiées pour lesquelles le médicament doit être utilisé sont spécifiées en rouge dans le manuel de prescription; et c) restriction d'indication avec contrôle : le médicament peut être prescrit pour des indications spécifiées, comme en (b), mais le patient doit présenter une demande à un bureau fédéral avant que la prescription ne soit exécutée par une pharmacie de détail. Si l'indication prévue n'est pas exactement celle qui figure dans le manuel pharmaceutique, la demande est rejetée. Un comité indépendant, le Comité consultatif sur les prestations pharmaceutiques, présente des recommandations au Ministre de la Santé sur l'inscription de médicaments au PBS, ou la modification du niveau de contrôle ou encore le retrait de médicaments inscrits.

Les pratiques de prescription des omnipraticiens australiens sont décrites par Watson et ses collègues (1975). L'Enquête sur la morbidité et les prescriptions auprès des omnipraticiens australiens est un projet de recherche permanent mené conjointement par le Comité de recherche de l'Ordre océanien des omnipraticiens et par l'Intercontinental Medical Statistics (IMS), qui fournit des données sur les diagnostics des omnipraticiens et sur les prescriptions que ceux-ci délivrent. Ces données sont recueillies grâce à une ordonnance à trois feuillets, sur laquelle est ménagé un espace où le médecin prescrivant note l'âge et le sexe du patient et le diagnostic de l'état traité. Les diagnostics sont inscrits selon un code numérique fondé sur la Classification internationale des maladies.

L'effet des contrôles d'État sur la dispensation des médicaments psychotropes en Australie entre 1967 et 1977 est examiné par Mant et Hall (1982), qui étudient les tendances de dispensation de trois groupes de médicaments psychotropes.

L'usage des médicaments dans une collectivité rurale de l'Ouest australien est examiné par Maddison et al (1979), qui ont mené une étude visant à évaluer les effets de l'âge et des maladies possibles sur l'usage des médicaments. L'usage des médicaments dans deux comtés agricoles, Kondinin et Kulin, a été étudié par le biais d'un questionnaire, qui a permis de recueillir les données suivantes : médicaments (produits de prescription médicale et médicaments en vente

libre), âge, sexe, volume expiratoire maximum sur une seconde, tension artérielle systolique, et poids corporel.

2.3.7 Le Tiers-Monde et l'OMS

Le thème de l'usage des médicaments dans le Tiers-Monde faisait l'objet d'un éditorial dans la publication Lancet (1980). Une étude des prescriptions aux patients externes à l'hôpital national d'enseignement à Nairobi (Kenya) (Maikai et Watkins, 1980) a révélé que les comprimés de multi-vitamines, la chlorphénamine et le sirop Actifed figuraient parmi les médicaments les plus couramment prescrits. L'onguent ophthalmologique le plus fréquemment utilisé contenait un stéroïde; l'un des analgésiques les plus couramment utilisés contenait de la dipynone; or ce produit cause l'agranulocytose (Huguley, 1964) et qui a donc été retiré du marché dans les pays industrialisés. En outre, 44 % des prescriptions portaient sur trois médicaments ou davantage.

Ce genre de prescriptions inopportunes n'est pas l'apanage du Kenya. Dans un centre sanitaire au Ghana, la prescription moyenne comporte 3,9 articles (Barnett et al, 1980) et on a estimé que des prescriptions optimales pourraient permettre d'économiser 75 % du budget pharmaceutique.

En Tanzanie, 10 % des patients externes à l'hôpital national d'enseignement recevaient une benzodiazépine, qui figurait, avec la thioridazine et deux marques de dipynone, parmi les vingt principaux médicaments de l'hôpital. Le coût de traitement d'un patient était six fois supérieur à l'hôpital national d'enseignement que dans un hôpital moyen, essentiellement en raison de la prescription de médicaments coûteux et non essentiels.

Les dépenses annuelles de médicaments en 1975 par personne étaient de 50 pences à 75 pences dans ces trois pays, par comparaison à 9 livres environ au Royaume-Uni. La prescription de médicaments coûteux ou superflus pour un patient peut priver d'autres patients de médicaments. Puisque les hôpitaux dans les régions urbaines avaient généralement la priorité dans la distribution des médicaments, les habitants des zones rurales pouvaient être obligés de se passer de médicaments pendant de longues périodes.

En Inde, seulement 20 % de la population, croit-on, a accès à des médicaments modernes, tandis qu'une proportion importante de la population rurale en est totalement privée (Agarwal, 1978).

L'Organisation mondiale de la santé a estimé que 60 à 80 % de la population de nombreux pays développés n'a pas d'accès constant même aux médicaments essentiels (OMS, 1980). Puisque c'est le personnel paramédical qui prescrit les médicaments, c'est ce même personnel qu'il faut charger de l'amélioration de la prescription. Une «mentalité antibiotique» influence la réflexion médicale et une bonne part de la formation médicale.

La plupart des médicaments utilisés dans le Tiers-Monde sont fournis par de grandes compagnies occidentales de produits pharmaceutiques et font l'objet d'une promotion vigoureuse. En Tanzanie, il y a un délégué de produits pharmaceutiques pour quatre médecins, au Mexique un pour trois médecins. Les informations fournies par les délégués dans les documents imprimés sont souvents incomplets et parfois trompeurs (Silverman, 1976 et Medawar, 1979).

Nombre de pays ont adopté une liste de médicaments essentiels fondée sur la nomenclature générique, afin de retirer les préparations coûteuses et superflues des secteurs public et privé. Par exemple, les dépenses de vitamines représentent 13 % du budget pharmaceutique du Pakistan et 8 % de ceux du Venezuela et des Philippines (Tiefenbacher, 1979).

Une partie du budget pharmaceutique en Équateur est consacrée à des spécialités pharmaceutiques coûteuses, non-essentielles ou dangereuses, tandis que de nombreux médicaments jugés nécessaires dans les pays en voie de développement ne sont pas disponibles (Johnston, 1980). Les activités promotionnelles des compagnies de produits pharmaceutiques semblent n'être pas contrôlées, et rares sont les renseignements objectifs sur les médicaments. La moralité des compagnies de produits pharmaceutiques dans les pays en voie de développement est encore une fois mise en cause dans cet article. L'auteur traite des produits proposés, des méthodes de promotion et des effets négatifs sur l'état de santé et la situation financière des les pays en voie de développement. En fonction de données de l'OMS et de chiffres de ventes pour différents pays, Yudkin (1984) met également en cause la nécessité du contrôle des activités des compagnies de produits pharmaceutiques et de l'évolution des attitudes du corps médical.

Rabin et Bush (1974) font le point de l'histoire du développement des niveaux actuels de consommation de médicaments, et effectuent une recension de la littérature sur les enquêtes internationales et limitées et des statistiques nationales sur les taux d'usage des médicaments. L'usage des médicaments a augmenté dans le monde entier à un rythme dépassant dans nombre de pays celui de l'augmentation du revenu national. Les auteurs rapportent des variations dans l'usage des médicaments et des estimations de l'usage, à partir de données internationales et de données sur les dépenses, les taux de prescription étant rajustés pour obtenir une meilleure comparabilité. Les différences entre les niveaux d'usage dans les divers pays que les auteurs mettent en lumière semblent trop importantes pour être considérées comme procédant de simples problèmes méthodologiques de comparaison.

L'importance de ces différences est confirmée par les résulats de l'étude collaborative internationale de l'usage des soins médicaux de l'OMS (OMS/ICS-MCU dans Rabin, 1972) qui indique que les taux d'usage des médicaments (normalisés selon l'âge et le sexe) extraits d'une enquête menée dans des foyers de douze régions dans sept pays font ressortir des différences de plusieurs ordres de grandeur entre les taux d'usage de produits de prescription et de médicaments en vente libre. Il n'est pas possible d'expliquer les différences entre ces taux par

les niveaux de morbidité régionaux ni par les variations entre les tendances de visite aux médecins ou les pratiques de prescription des médecins. Chacune des régions présente en général des taux élevés ou faibles d'usage des produits de prescription médicale aussi bien que des médicaments en vente libre. On traite de problèmes dans l'utilisation des données pour la comparaison internationale de l'usage des médicaments.

Le principal élément de ce rapport, le OMS/ISS-MCU, a comporté des enquêtes menées dans des foyers dans douze régions de sept pays de l'Amérique du Nord et du Sud et de l'Europe de l'Est et de l'Ouest, pendant l'année 1968-1969. Au Canada, ces régions étaient : Grande Prairie (Alberta); Saskatoon, North Battleford et dix-sept collectivités rurales en Saskatchewan; et deux régions en Colombie-Britannique (portant les noms de code Jersey et Fraser). Aux États-Unis, l'enquête a porté sur le nord-ouest du Vermont et sur la zone statistique de l'agglomération de Baltimore; en Argentine, sur le district fédéral de Buenos Aires; et en Europe, la région hospitalière de Liverpool (Royaume-Uni); la zone métropolitaine de Helsinki (Finlande); la province de Lodz (Pologne); et les régions de Banat et de Rijeka (Yougoslavie). On a demandé aux répondants de décrire leur usage de médicaments (pendant les deux jours précédents) et de déclarer s'il s'était agi de produits de prescription ou de médicaments en vente libre.

En raison des effets préoccupants des coûts pharmaceutiques dans les pays en voie de développement, et étant donné la nécessité pour ces pays de disposer d'une liste minimum de médicaments efficaces appropriés aux besoins de la société locale, un comité d'experts de l'OMS a examiné le concept de médicaments «essentiels» aux fins d'usage dans les pays en voie de développement, en partant du principe que la fourniture organisée et l'utilisation d'un nombre limité de médicaments présenterait des avantages en fait d'économies et d'efficacité.

Ce comité d'experts s'est dit préoccupé par le fait que beaucoup de produits pharmaceutiques sont commercialisés sans égard aux différents besoins et priorités de chaque pays en matière de santé. Les activités de promotion des fabricants ont créé une demande supérieure au besoin réel. Malgré le fort accroissement de l'usage des médicaments, on n'a pas constaté d'amélioration proportionnelle de la santé. L'accroissement des dépenses pharmaceutiques dans les pays en voie de développement ont amené des retranchements dans d'autres domaines de la santé.

Le comité a décidé de choisir, parmi les médicaments, produits pharmaceutiques ou posologies existants, ceux présentant le meilleur rapport des avantages aux risques. Si deux médicaments ou davantage étaient jugés équivalents du point de vue thérapeutique, on donnerait la préférence au médicament ayant fait l'objet des recherches les plus poussées, présentant les propriétés pharmaceutiques les plus favorables, susceptible d'être fabriqué localement, et présentant une bonne stabilité dans les conditions locales. En cas d'équivalence thérapeutique, il

convient d'utiliser des produits génériques, moins coûteux, plutôt que des spécialités plus coûteuses. Les médicaments d'association à proportion fixe étaient acceptables seulement si l'usage s'en justifiait cliniquement, si l'effet thérapeutique en était supérieur à l'effet cumulatif des éléments individuels, si l'observance par les patients était améliorée, et si les proportions prévues convenaient aux besoins de la population.

Le coût figurait en bonne place parmi les facteurs de sélection (coût du traitement total plutôt que coût unitaire seul) Le comité d'experts a pu élaborer par élimination une liste de quelque 200 substances actives, où figurent les médicaments jugés indispensables à la santé d'une population. Les fabricants de produits pharmaceutiques ont vivement critiqué cette liste, et désirent en voir l'application limitée aux pays en voie de développement, voire abandonnée. Les fabricants sont inquiets des suggestions de la Norvège, de l'Italie et de l'OMS elle-même pour l'utilisation de telles listes dans les pays développés. Un éditorial paru dans la publication Lancet (25 février 1978) demandait que l'on envisage des modifications au Formulaire national britannique qui renseigneraient davantage les médecins sur les médicaments à utiliser, sur la façon de les utiliser, sur leurs dangers possibles et sur les précautions nécessaires.

3. LES FACTEURS AFFECTANT L'USAGE (Tendances en matière d'usage des médicaments)

Dans la plupart des pays occidentaux industrialisés, les tendances en matière d'usage des médicaments présentent à la fois des différences et des ressemblances. Les influences sur l'usage ont été définies par les sciences sociales comme suit : le patrimoine culturel, la classe socio-économique, l'idéologie, l'éducation, la vocation, l'âge, le sexe, l'endroit de résidence (rural ou urbain), le quartier, la structure familiale, les attitudes individuelles et la personnalité.

Blum et Kreitman (1981) déclaraient dans une publication relativement récente recensant la littérature relative aux facteurs affectant l'usage individuel des médicaments:

> Certaines recherches avancées (en épidémiologie, en médecine culturelle ou en psychologie médicale) démontrent bien la nature complexe des événements aux multiples déterminants qui produisent l'usage des médicaments; cependant, ces recherches sont rares [traduction]

Les auteurs ont recensé plusieurs milliers de titres et ont par élimination élaboré une liste d'un peu moins de 200 publications pertinentes, qui ont été recensées sous les rubriques suivantes:

- Statistiques

- Les consommateurs et la médecine
  - Auto-médication
  - Information et sensibilisation
  - Sources d'information
  - Publicité auprès du consommateur
  - Information ou réglementation
  - Observance et régime thérapeutique
  - Déterminants de l'observance
  - Le pharmacien clinicien

- Les médecins et la prescription de médicaments
  - Les pratiques de prescription des médecins
  - Les médicaments psychotropes et la sur-prescription
  - La publicité auprès des médecins
  - Les prescriptions génériques et les économies pour le consommateur

- Le contexte personnel de l'usage des médicaments
  - Hypothèses et données

Sous cette dernière rubrique, les auteurs examinent les données disponibles afin d'évaluer le bien-fondé d'un certain nombre d'hypothèses courantes sur le fonctionnement des structures de soins, et notamment sur le rôle de l'usage des médicaments. Ils analysent les hypothèses suivantes:

a) Lorsque les gens expliquent leurs symptômes au médecin, ce dernier effectue un diagnostic précis et prescrit des médicaments uniquement en fonction de ce diagnostic.

b) Lorsque les gens sont malades, ils consultent normalement un médecin.

c) Le modèle le plus opportun et désirable de rapports entre le médecin et le patient est celui dans lequel le médecin joue le rôle d'expert et d'autorité, tandis que le patient reste passif et obéissant. Les patients obéissent aux ordres des médecins et se rétablissent.

d) Les humains se rallient à la raison collective.

e) On a pu réaliser de grands progrès pour vaincre la maladie au sein de la population humaine; et on arrivera à l'éliminer par la chirurgie et les médicaments. Pour cela, il suffit que les patients visitent le médecin et se rétablissent.

Cette recension de la littérature a mené les auteurs à un certain nombre de conclusions importantes sur la signification des données existantes. Avant de faire état de leurs conclusions, les auteurs présentent l'observation générale importante qui suit:

> La littérature scientifique relative aux facteurs influençant l'usage des médicaments par les individus est limitée d'une part aux pays technologiquement avancés et d'autre part, dans les nations moins avancées, aux populations ayant accès aux médicaments et aux médecins. Il existe très peu d'études présentant des données pouvant nous aider à comprendre l'usage des médicaments chez les populations qui se contentent de médecine populaire ou de produits pharmaceutiques fabriqués, dispensés sans conseils médicaux ou pharmaceutiques qualifiés. [traduction]

Cependant, et compte tenu de ces limitations générales, les conclusions du rapport Blum Kreitman (1981) présentent un intérêt considérable pour notre recension. Les auteurs avancent les observations suivantes, d'après les données connues :

a) Même dans les pays avancés, beaucoup de «maladies» (selon la définition médicale) ne font pas l'objet d'une consultation médicale; les patients se traitent eux-mêmes, avec des remèdes «maison» ou des médicaments qu'ils achètent de leur propre initiative ou sur les conseils de leur famille. Nombre de ces remèdes sont inefficaces; certains sont des palliatifs, d'autres peuvent être «curatifs». Les facteurs influençant le choix de ces remèdes sont essentiellement liés à la culture locale, et aux définitions personnelles et familiales de la santé et de la maladie.

Une bonne part du domaine de la santé échappe au contrôle direct des structures de soins et des professionnels. On peut en dire autant de l'usage des médicaments, comme on peut le constater d'après le faible degré d'observance des prescriptions ainsi que d'après la faveur de l'auto-médication ou des remèdes populaires. Les experts peuvent bien revendiquer l'usage des médicaments comme appartenant à l'hygiène publique; en fait, il s'agit d'une affaire personnelle, de famille et de groupe, guère influencée par la société (et moins encore d'ailleurs par les préceptes médicaux que par la réglementation ou les considérations économiques).

b) Bien que l'on puisse attribuer aux tendances actuelles à l'auto-médication un gaspillage économique manifeste et mêmes certaines issues toxiques, il n'y a aucune preuve que la santé publique en soit gravement menacée. Font exception à cette règle les cas d'abus des médicaments, c'est-à-dire d'usage de l'alcool et du tabac ou des opiacés à l'encontre des opinions et des normes populaires existantes.

c) L'activité pharmacothérapeutique des médecins enfreint souvent les règles actuelles de qualité des soins. L'erreur la plus grave semble être la sur-prescription; il est courant de constater des erreurs de diagnostic assorties d'erreurs de prescription. La plupart des médecins (surtout ceux qui traitent des patients externes) ne semblent pas posséder les connaissances approfondies du comportement humain des patients (c'est-à-dire des conséquences de comportements courants tels que la non observance des conseils et renseignements donnés par le médecin) que l'on serait en droit d'exiger. Un nombre inconnu, mais sans nul doute considérable, de ces médecins donnent un rendement inadéquat en matière de prescription.

d) La sensibilisation et l'information ont certes un effet sur le médecin et sur le consommateur, mais il est exagéré de considérer ces influences comme des «remèdes» aux divers problèmes de prescription ou d'usage des médicaments. Nombre de praticiens aux convictions paternalistes semblent imputer des effets secondaires dangereux aux renseignements qu'ils dispensent à leurs patients. Sans tomber dans ce travers, il ne convient

pas non plus d'attribuer trop d'efficacité à l'information; en effet, l'être humain, qu'il soit médecin ou patient, s'il est certes doué de raison, raisonne avec parcimonie. On ne peut pas non plus écarter la possibilité que le patient une fois informé ressente une anxiété qui perturbe son comportement (il est vrai que cette anxiété peut s'avérer utile pour stimuler l'action, tant qu'elle est canalisée par l'appui et les directives que le patient trouve autour de lui).

e) On constate de nombreux échecs de programmes conçus pour l'extension des soins médicaux à un plus grand nombre de patients, pour l'amélioration de l'observance, pour l'amélioration de la qualité des soins médicaux, et pour la réduction de l'usage inopportun des médicaments. Il semble donc qu'il ne faut pas entreprendre sans recherches préalables (y compris des évaluations sur le terrain de programmes pilotes ou d'essai) des programmes destinés à susciter le changement volontaire des mentalités, et exigeant des ressources considérables ou visant des objectifs importants. Dans certains cas, il est possible de prendre des mesures d'hygiène publique ne reposant pas sur le comportement volontaire (par exemple des règlements éliminant certains dangers ou en limitant l'accès). En revanche, de telles mesures peuvent elles-mêmes présenter des aspects négatifs; il convient donc de ne les mettre en œuvre qu'à la lumière d'une analyse des coûts/avantages, d'essais préliminaires, et d'une connaissance approfondie de l'histoire.

f) Dans la littérature sur la politique et la consommation, on met beaucoup l'accent sur les forces économiques. En réalité, cette prédominance est beaucoup plus marquée dans l'esprit des groupes d'intérêt cherchant à influencer les patients, que chez les patients eux-mêmes, si l'on en croit l'importance relative que ceux-ci accordent aux divers facteurs par lesquels ils se déclarent influencés. Les patients peuvent être sensiblement influencés par l'intérêt commercial des fabricants ou par les objectifs de productivité économiques des gouvernements et des employeurs. En revanche, les patients semblent relativement indifférents à leur intérêt économique lorsqu'ils choisissent et utilisent les médicaments, ne recherchant guère à obtenir meilleur rapport qualité-prix, à éviter les produits inutiles, ni à insister pour obtenir des médicaments génériques. Seuls les plafonds imposés aux coûts ou aux achats de médicaments (soit par les budgets familiaux soit par les politiques de rentabilisation des régimes d'assurance-maladie ou des structures de soins) trahissent chez le patient l'influence de considérations économiques.

g) La littérature relative à l'usage des médicaments n'est pas concluante. Très peu de changements en ont donc résulté dans les politiques sociales. Les propositions couramment avancées dérivent plutôt de rapprochements fondés sur des considérations plus générales (qualité des soins médicaux, épidémiologie, allocation des ressources ou autres considérations d'idéologie ou de morale économique). On peut ranger sous cette dernière rubrique les opinions

d'auteurs qui condamnent la publicité comme constituant un moyen de persuader les médecins et les consommateurs de devenir acheteurs, plutôt que de les renseigner.

Ce manque de sensibilisation, soit quant aux problèmes soit quant aux orientations, peut être attribuable à la qualité généralement limitée ou médiocre des recherches, à la complexité du comportement humain en matière de santé et de médicaments, dont la preuve n'est plus à faire, ou au fait qu'il s'avère moins facile de prédire les effets du changement programmé que les idéalistes, les cliniciens ou les scientifiques ne l'avaient prévu.

Nombreux sont les projets visant à influencer les comportements individuels en matière d'usage des médicaments. Ces propositions portent entre autres sur les thèmes suivants : la sensibilisation des consommateurs; un contrôle plus serré des prescriptions des médecins; des restrictions de la publicité; une meilleure disponibilité des médicaments génériques; une meilleure formation pharmacologique des médecins; la formation des médecins à la gestion des relations et à la communication avec les patients; la création chez les consommateurs d'un nouveau concept du rôle du patient en tant que partenaire au processus décisionnel thérapeutique. Toutes ces propositions sont certes raisonnables, mais on n'en a pas encore démontré la nécessité et la rentabilité.

4. LES TENDANCES EN MATIÈRE DE DÉPENSES PHARMACEUTIQUES

La littérature sur les tendances en matière de dépenses pharmaceutiques est malheureusement assez limitée et diffuse. Bien qu'il existe des listes et fragments traitant des dépenses pharmaceutiques dans diverses parties du monde, il n'existe aucune source centralisée de données normalisées pour tous les pays. Nous n'avons pas non plus pu trouver d'étude traitant de ce sujet, même ponctuellement.

Heureusement il existe des données d'assez bonne qualité pour certains pays spécifiques. Les données pour les États-Unis sont publiées régulièrement, et assez rapidement, par le *National Center for Health Statistics* (Centre national de la statistique sanitaire) des services d'hygiène publique du Département américain de la Santé, dans une publication intitulée Health-United States. Cette publication paraît chaque année et donne des statistiques pour l'exercice précédent. La série a commencé en 1976 et le rapport le plus récent porte sur l'année 1985.

Les données sur l'usage des médicaments et les dépenses pharmaceutiques sont présentées de diverses façons. On trouve les dépenses nationales de santé et une distribution proportionnelle pour la période allant de 1950 à 1982. On trouve en outre l'évolution annuelle moyenne exprimée en pourcentage de changement, pour chaque catégorie de dépenses.

Des données analogues, et presque comparables, sont publiées par la Direction générale de la politique, de la planification et de l'information du Ministère de la Santé et du Bien-être social du Gouvernement du Canada. Ces données sont publiées sous le titre de Dépenses nationales de santé du Canada; la dernière livraison traitant de la période allant de 1970 à 1982. Heureusement, la Division de l'information sur la santé prépare actuellement la mise à jour de la série, portant sur la période allant 1975 à 1985, et a déjà préparé des tableaux qui ont été communiqués à un petit groupe d'intéressés. Ainsi, les données relatives aux dépenses pharmaceutiques au Canada sont disponibles pour la période allant jusqu'à 1985 inclusivement.

La publication canadienne présente une large gamme de données sur les dépenses de santé, aussi bien à l'échelle nationale que par province. Les dépenses de santé sont réparties en catégories. Les «Médicaments et Appareils» constituent l'une des grandes catégories; cette catégorie est subdivisée en «Produits de prescription», «Médicaments en vente libre», «Lunettes», «Appareils auditifs», et «Autres appareils et prothèses». On peut donc identifier les dépenses de médicaments séparément des dépenses d'appareils, et même distinguer les dépenses de produits de prescription et de médicaments en vente libre. Ces données sont analysées pour dégager les augmentations proportionnelles par rapport aux années précédentes, la répartition des dépenses en pourcentage pour chaque catégorie, et le pourcentage du produit national brut que représente chaque catégorie de dépenses.

Cette publication contient également un chapitre traitant des dépenses de santé aux États-Unis, dont le format ressemble à celui qui est utilisé pour les données canadiennes; on peut donc effectuer jusqu'à un certain point des comparaisons entre les deux pays. Malheureusement, les catégories de dépenses de médicaments et d'appareils diffèrent d'un pays à l'autre. Les données américaines sur les dépenses pharmaceutiques ne distinguent pas les produits de prescription des médicaments en vente libre, et le regroupement des appareils est quelque peu différent du classement adopté pour les catégories canadiennes. Ainsi, bien qu'une comparaison générale soit possible, l'analyse détaillée est difficile et exige toute une série d'hypothèses. Malgré ces limitations, cependant, ces données sont précieuses et sensiblement meilleures que celles que l'on trouve pour les autres pays.

Les données canadiennes les plus pertinentes pour l'étude de l'usage des médicaments sont celles qui traitent des dépenses de médicaments, de l'accroissement des dépenses par rapport aux années précédentes, des dépenses par habitant, des dépenses pharmaceutiques en tant que proportion du total des dépenses de santé, et des pourcentages du produit national brut attribuables aux dépenses de médicaments. Les données comparatives pour les États-Unis (compte tenu des limitations imposées par les différences de définition) sont également d'un grand intérêt.

Il est particulièrement important de noter que les médicaments représentent aujourd'hui une part plus importante des dépenses de soins de santé qu'autrefois, et que les produits de prescription prennent une importance grandissante dans les dépenses de santé depuis six ans. Il est également important de noter que l'augmentation proportionnelle par rapport aux années passées a toujours été plus élevée (dans certains cas beaucoup plus élevée) au cours des cinq dernières années que l'augmentation des dépenses de santé en général : en 1981, par exemple, les dépenses de produits de prescription médicale ont augmenté de 27,66 % par rapport à l'année précédente, tandis que les dépenses de santé personnelle en général avaient augmenté de 17,47 %. Pour 1985, les chiffres comparables (provisoires) sont de 13 % et 6,67 % respectivement. Les dépenses de produits de prescription médicale représentent donc une part croissante de nos dépenses de santé.

La comparaison entre les dépenses au Canada et aux États-Unis fait ressortir des différentes intéressantes. Les augmentations proportionnelles des dépenses de médicaments et d'appareils par rapport à l'année précédente sont illustrées à la figure 1.

La proportion du total des dépenses de santé et du produit national b: ıt attribuable dans les deux pays aux médicaments et appareils est présentée aux figures 2 et 3 respectivement.

Bien qu'il n'existe aucune source centrale de données sur les dépenses pharmaceutiques pour tous les pays du monde, des rapports paraissent périodiquement pour certains pays. Par exemple, la *Commonwealth Pharmaceutical Association* a publié en 1985 une étude intitulée Pharmaceutical Manufacture and Formulation in the Commonwealth, où l'on faisait état des dépenses pharmaceutiques dans 44 pays. Cette l'étude, outre qu'on y trouve des données antérieurement non disponibles, est importante parce qu'elle met en lumière l'énorme variation des dépenses de santé par habitant entre les différents pays. Nombre des pays sont classés comme étant à revenus faibles ou faibles/moyens; leurs dépenses de santé sont donc très sensiblement inférieures à celles des pays à revenus élevés. De fait, les dépenses par habitant sont dans certains cas quarante fois plus élevées dans un pays que dans un autre.

On trouve au tableau 1 un autre exemple de comparaisons internationales. Il s'agit du nombre rapporté de produits pharmaceutiques disponibles dans divers pays du monde. Ceci montre la variation extrême entre le nombre de médicaments divers disponibles dans différents pays.

Figure 1 : MÉDICAMENTS ET APPAREILS
POURCENTAGE D'AUGMENTATION PAR RAPPORT
À L'ANNÉE PRÉCÉDENTE

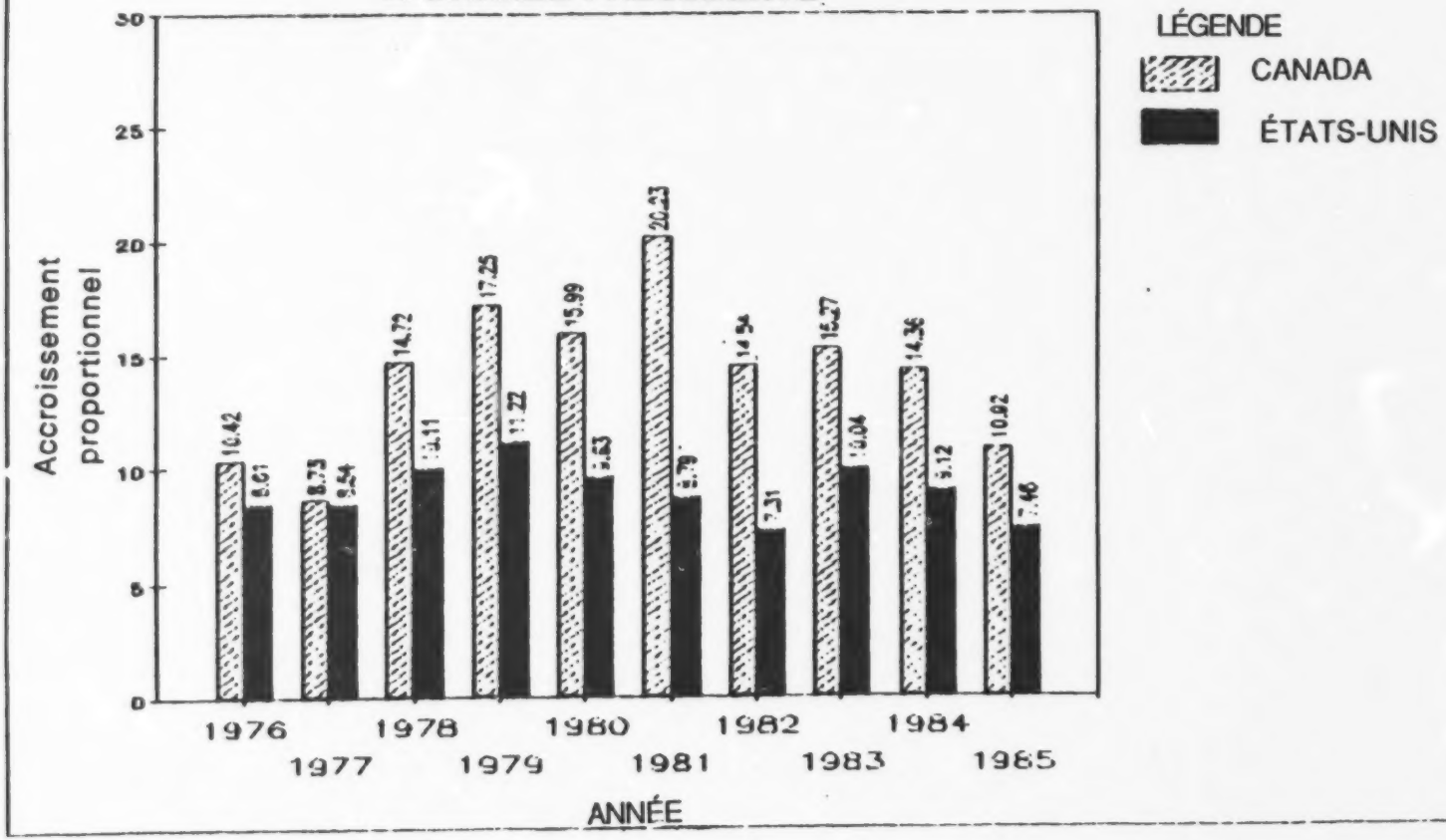

Figure 2 : MÉDICAMENTS ET APPAREILS
POURCENTAGE DU TOTAL DES DÉPENSES
DE SANTÉ

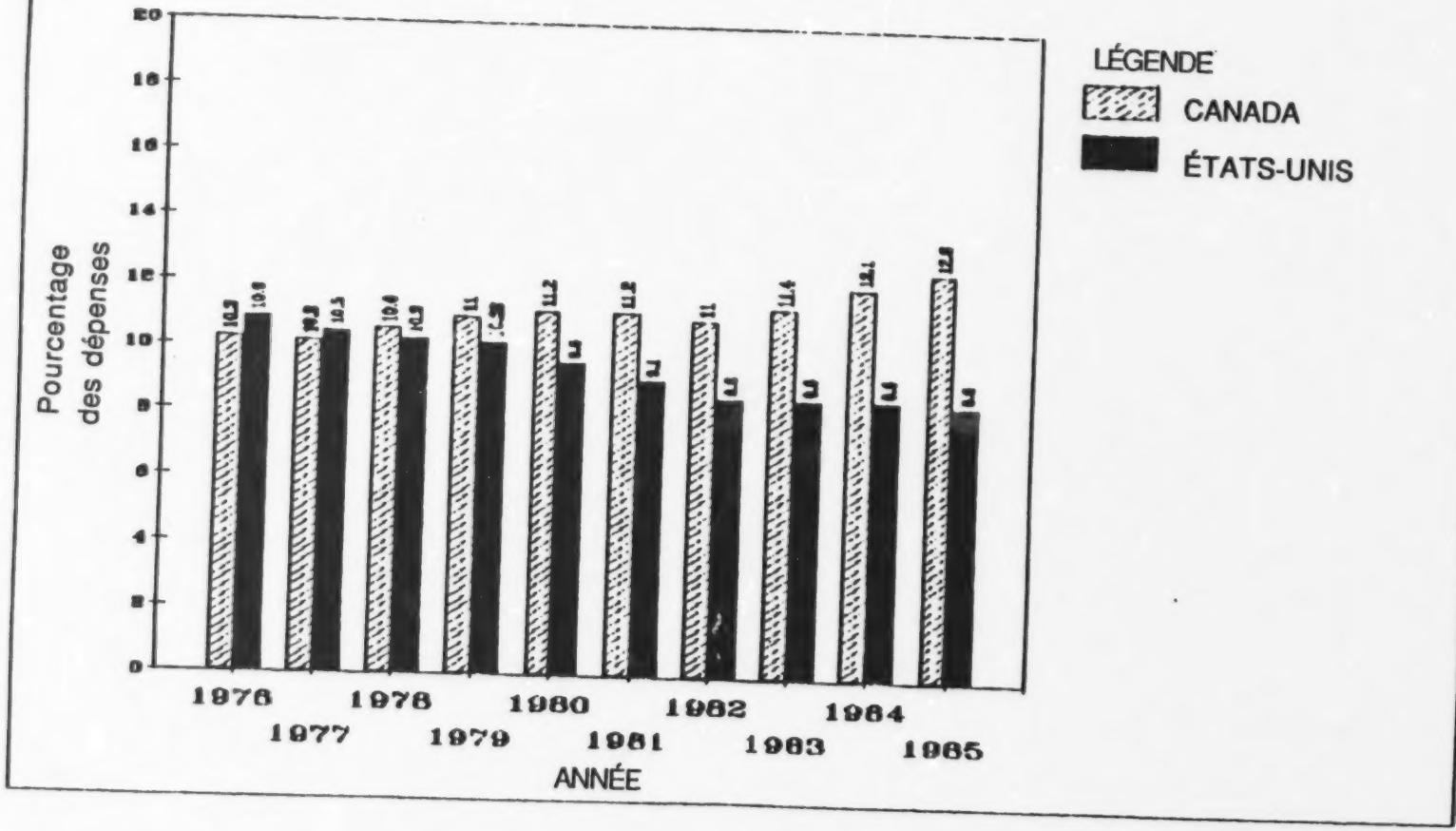

Figure 3 : MÉDICAMENTS ET APPAREILS
POURCENTAGE DU PRODUIT NATIONAL BRUT

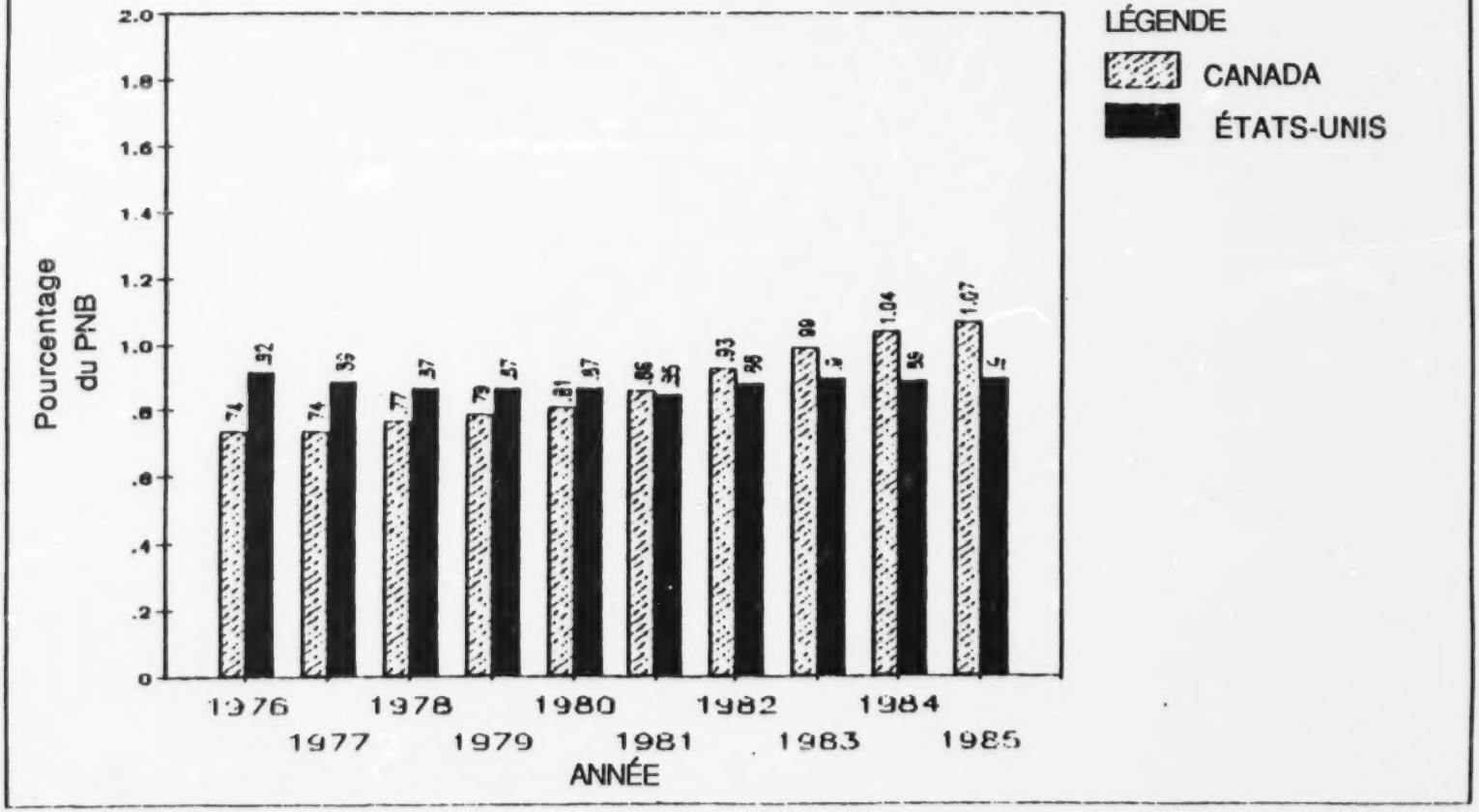

Tableau 1 : Nombre estimatif de produits de prescription médicale commercialisés dans certains pays

Pays	Nombre de produits pharmaceutiques
Royaume-Uni	15 000*
Allemagne de l'Ouest	15 000*
Italie	13 700*
Japon	16 600+
États-Unis	12 500+
Canada	12 000+
Suisse	8 900+
Grèce	8 000+
Belgique	7 900*
France	7 800*
Irlande	7 400*
Luxembourg	7 300*
Australie	7 000+
Finlande	3 700*
Pays-Bas	3 400*
Nouvelle-Zélande	2 900+
Suède	2 700*
Danemark	2 100*
Norvège	1 900*
Islande	1 100*

Source : rapporté dans Silverman, Lee et Lydecker, Pills and the Public Purse, p. 139. Ce tableau repère par le signe plus (+) les chiffres semi-officiels émanant de gouvernements, et par un astérisque (*) les chiffres extraits de M.N. Graham Dukes et Inga Lunde, «Controls, Common Sense and Communities», Pharmaceutisch Weekblad 114:1283 (1979) et Dukes et Lunde, «Measuring the Effects of Drug Control - An Emerging Challenge», Pharmaceutical Journal (Londres) 223:511, 17 nov. 1979.

5. LES RÔLES

L'usage des médicaments varie considérablement d'un groupe à un autre au sein de chaque pays, ainsi que d'un pays à un autre dans le monde entier. Au nombre des facteurs influençant les variations dans l'usage des médicaments, on retrouve l'âge, le sexe, l'adhésion à un régime d'assurance, les antécédents ethniques et culturels, les revenus, etc. Les pays diffèrent les uns des autres quant au nombre et aux types de médicaments disponibles, et quant aux coûts et dépenses pharmaceutiques.

Notre recension ne porte que sur l'utilisation des produits de prescription médicale. Du reste, on reconnaît l'existence de variations similaires dans les tendances d'usage et dans le coût des médicaments en vente libre.

La quantité de médicaments utilisés, et les modalités de leur usage, sont affectés par toute une gamme d'influences au sein de la collectivité, notamment : a) les médecins (et autres professionnels légalement habilités à délivrer des prescriptions); b) les pharmaciens (et autres professionnels habilités à fournir à l'acheteur le produit final); c) les patients, objets du processus de prescription; d) les compagnies de produits pharmaceutiques (qui appartiennent à une industrie importante, puissante et intégrée à l'échelle internationale); e) les organismes de réglementation (les gouvernements et les organismes prestateurs, dont l'intérêt réside dans la promotion d'un usage plus rationnel et efficace des médicaments); et enfin f) le milieu (surtout les médias) qui non seulement renseignent le public sur les produits disponibles, mais encore rendent ces derniers désirables. Chacun de ces protagonistes a une influence profonde sur la quantité de médicaments utilisée et sur les modalités de cet usage. Il convient donc de les examiner tous en détail, afin de déterminer leur rôle dans l'usage des médicaments au sein de notre société.

En effet, la nécessité d'une étude des pratiques d'usage des médicaments est rendue manifeste par les problèmes qui se font jour de plus en plus : prescriptions irrationnelles, gaspillage des médicaments, et abus des médicaments par les patients, au sein des régimes de soins privés aussi bien que publics. Un grand nombre d'études ont mis en lumière des pratiques irresponsables de prescription de certaines catégories de médicaments, tels que les spécialités analgésiques, les agents psychothérapeutiques et les antibiotiques coûteux, sans que cet usage soit justifiable. D'autres études font état de pratiques tout aussi irresponsables, telles que la prescription de quantités excessives de médicaments, ou l'habitude qu'ont certains patients de «collectionner» les prescriptions de plusieurs médecins pour un même symptôme. Enfin, il semble que nombre de patients conservent chez eux de grandes quantités de médicaments inutilisés, signe d'un coûteux gaspillage des médicaments.

La présente étude recense la littérature relative à l'influence de divers facteurs sur l'usage et le coût des médicaments.

5.1 Le rôle des médecins

On a attaché une grande importance au rôle que jouent les médecins dans la consommation sans cesse plus importante de médicaments dans tous les pays occidentaux, voire dans le monde entier. Quelle que soit la cause de l'augmentation considérable de l'usage des médicaments, il est évident que les médecins doivent jouer un rôle important dans ce phénomène, puisqu'ils contrôlent l'accès aux produits de prescription en vertu de leur quasi-monopole du droit de délivrer des prescriptions.

On a recensé de nombreuses tentatives d'influencer les pratiques de prescription des médecins dans le sens de la rationalité. Dans un article de recension, Hemminki (1975) examinait la gamme d'influences que subissent les médecins au moment de la délivrance des prescriptions : la formation, la publicité, les confrères, les mesures de contrôle et de réglementation, les exigences de la société et des patients, et les caractéristiques de chaque médecin.

Hemminki concluait, après examen de plus de 70 études (essentiellement britanniques et américaines) : «on connaît mal les influences affectant la prescription des médicaments, car la littérature médicale et scientifique en fait peu de cas. Il est possible que certaines sources auxquelles les chercheurs n'ont pas librement accès (p. ex. les compagnies de produits pharmaceutiques) recèlent des connaissances plus détaillées » [traduction].

Un rapport plus récent de Soumerai et Avorn (1985) dépeint avec plus d'optimisme la possibilité d'influencer les pratiques de prescription des médecins dans le sens de l'opportunité. Ces auteurs rapportent les résultats d'un programme d'extension et de formation expérimental visant à réduire les prescriptions inopportunes de médicaments. Des médecins œuvrant dans le secteur des soins primaires se sont vus offrir deux séances de formation individuelles de 18 minutes chacune, lors desquelles des pharmaciens cliniciens les ont entretenus de l'usage optimal de trois groupes de médicaments souvent utilisés inopportunément. À l'issue du programme, les dépenses correspondant aux médicaments ayant fait l'objet du programme et prescrits par la suite par ces médecins aux patients assurés du régime Medicaid ont diminué de 13 % par comparaison à des groupes-témoins. Cet effet s'est avéré stable pendant toute la période de l'étude. Si ce programme parvenait à toucher n grand nombre de médecins, on obtiendrait des économies importantes sur les coûts.

Lee (1980), dans son article intitulé «*America is an Overmedicated Society*» (L'Amérique est une société sur-médicamentée), se montre beaucoup plus pessimiste quant à notre capacité à contrôler les pratiques irrationnelles de prescription des médecins. Lee conclut que les États-Unis et le Canada consomment bel et bien trop de médicaments. Dans l'ouvrage conjoint de Lee, Silverman et Lydecker (1981) intitulé Pills and the Public Purse, Lee analyse plus en détail les problèmes que posent les obstacles à la rationalisation des prescriptions chez les médecins. Dans ce livre, il cerne un certain nombre de problèmes causant les pratiques irrationnelles de prescription:

a) la formation inadéquate des médecins dans les facultés à l'application quotidienne des connaissances pharmacologiques;

b) l'insuffisance des sources d'information objectives dont disposent les praticiens quant aux propriétés et indications des médicaments;

c) l'habitude qu'ont prise beaucoup de médecins de confier aux compagnies de produits pharmaceutiques le plus clair de leur formation continue en pharmacologie;

d) la vogue éphémère des produits de prescription médicale.

e) le fait que les praticiens ne disposent pas du temps nécessaire pour étudier les médicaments nouveaux et évaluer le bien-fondé thérapeutique des assertions des compagnies de produits pharmaceutiques.

Lee propose plusieurs moyens de rationaliser les pratiques de prescription:

a) l'amélioration de la formation des médecins;

b) une amélioration considérable des sources d'information à la disposition des praticiens, notamment par la préparation d'un compendium pharmaceutique complet, mis à jour à intervalles raisonnables;

c) l'exercice par les hôpitaux et leur personnel médical d'une responsabilité plus grande dans leurs activités de pharmacologie clinique, et d'un zèle accru dans la formation continue des médecins, notamment dans le domaine de la prescription et de l'usage des médicaments;

d) l'application à plus grande échelle de systèmes d'examen de l'usage des médicaments; et enfin — et surtout —

e) une plus grande activité de l'État dans l'examen et la réglementation de nombreux aspects des soins, y compris l'usage et l'abus des produits de prescription médicale.

Rabin (1974), lui aussi sommité dans le domaine de la prescription et de l'usage des médicaments, a recensé la littérature relative aux facteurs susceptibles d'améliorer les pratiques de prescription. Il souligne les facteurs suivants, qui sont associés à de bonnes pratiques de prescription chez les médecins : un plus jeune âge; la spécialisation (notamment en médecine interne); une formation accrue en pharmacologie; les organisations d'entretien de la santé (HMO); l'exercice en groupe; le milieu urbain.

Selon Rabin, il est impossible de fixer un niveau d'opportunité absolue dans les prescriptions. Il ne fait cependant guère de doute que les pratiques de prescription présentent toujours des problèmes.

> Ces problèmes ont trait aussi bien à la sur-prescription de médicaments tels que les antibiotiques pour des affections comme le rhume de cerveau, qu'à la prescription insuffisante de médicaments à vocation préventive, tels que les vaccins chez les enfants et adultes non immunisés. Au fur et à mesure que l'on connaît mieux les risques que présente la consommation de certains médicaments, et que l'on prend conscience de l'efficacité de certains autres médicaments, l'on doit modifier les pratiques de prescription. Ces changements n'interviendront qu'après des délais inévitables, une fois que le corps médical aura jugé opportun d'adopter de nouvelles pratiques. [traduction]

5.1.1 Comment définir la rationalité et le rôle du médecin dans le processus de prescription?

L'Organisation Mondiale de la Santé se préoccupe également des moyens de rendre la prescription des médicaments plus opportune (OMS, 1986. Rapport de l'atelier de l'OMS «La formation médicale et la prescription rationnelle des médicaments psychotropes», Faculté de médecine de St. George's, Londres, 15-19 septembre 1986). Il est abondamment prouvé que de graves problèmes d'hygiène publique et de société sont imputables à la sur-prescription (p. ex. les toxicomanies et la dépendance) (Shader et Greenblatt, 1984). Le vocable «prescription rationnelle» désigne à présent l'objectif à atteindre.

Toute prescription doit en dernière analyse déboucher sur une thérapeutique optimale; la prescription doit absolument être rationnelle pour arriver à ce but. Malheureusement, il n'est pas simple de définir la prescription rationnelle, car la «rationalité» en est déterminée par de nombreux facteurs. Ce qui paraît «rationnel» aux patients ne l'est pas nécessairement pour les médecins, et ainsi de suite pour les assureurs, les élus, les administrateurs, les économistes, les fabricants, les distributeurs, les pharmaciens et le grand public. Tous ces points de vue sont modulés par des facteurs culturels, sociaux et économiques, par l'état de santé de la population, et par les modalités courantes des soins dans chaque pays. En outre, les tendances de

prescription sont affectées par les lois régissant la commercialisation des médicaments, par les lois sur la propriété industrielle, par les conventions internationales, par les régimes d'assurance-maladie, par les méthodes de paiement ou de remboursement des pharmaciens, et par l'existence de formulaires pharmaceutiques. L'observance par les patients est affectée par les croyances et les comportements en matière de santé, ainsi que par la maladie et par le coût des médicaments (Wardell, 1978).

Nonobstant tous ces facteurs, c'est au bout du compte le médecin qui contrôle la prescription d'un médicament, et c'est lui qui se trouve au cœur du débat. Les facteurs contextuels sont importants, mais restent constants dans chaque milieu. On peut résoudre le problème de la définition de la rationalité en matière de prescription, et trouver une définition pratique, en identifiant les éléments du processus de prescription rationnelle. On peut arriver à la prescription rationnelle grâce à une démarche systématique rapprochant les comportements des médecins en matière de prescription des caractéristiques des structures de soins qui incitent à la rationalité dans la prescription, par exemple : la disponibilité des médicaments, la pharmacovigilance, les normes de prescription, la vérification de l'usage des médicaments, la sensibilisation des médecins à titre individuel, notamment par les réactions à leurs pratiques; et la surveillance des issues du point de vue de la santé des patients.

5.1.2 La prescription rationnelle chez le médecin individuel : progression thérapeutique (cf. tableau 2)

La prescription chez le médecin constitue un comportement complexe, où interviennent des connaissances sur la disponibilité, les caractéristiques pharmacologiques, l'usage et la toxicité des médicaments, ainsi que des aptitudes à l'usage thérapeutique de ceux-ci. Voici la progression thérapeutique qui permettrait aux médecins de prescrire rationnellement:

a) La certitude diagnostique. Le médecin doit étayer son diagnostic de preuves suffisantes. On peut tolérer un diagnostic hypothétique dans des cas d'urgence ou d'affections aiguës; dans tous les autres cas, il faut effectuer un examen complet avant de commencer le traitement. Souvent, il faut tenir compte dans cet examen des signes et symptômes spontanés et provoqués, conformément à des tests cliniques validés.

b) Le plan thérapeutique. Il faut spécifier un plan thérapeutique global avant de prescrire un médicament. Un tel plan doit prendre en compte tous les éléments thérapeutiques , hysiques, psychologiques, sociaux, éducatifs, récréatifs, familiaux et pharmacologiques.

c) L'issue du traitement. Il faut spécifier l'issue du traitement, à court terme et à long terme.

d) La sélection du médicament. Il faut choisir un médicament dont on a prouvé l'efficacité chez les patients appartenant au groupe diagnostiqué. Il faut connaître l'innocuité

relative, la posologie initiale, la quantité à prescrire et la durée prévue de la thérapeutique. Bien entendu, il convient de ne prescrire que le médicament le plus efficace, le plus sécuritaire et le moins dispendieux; cependant, cet idéal est rarement atteint car on ne dispose souvent d'aucune donnée comparative.

e) L'usage thérapeutique. Les médicaments psychotropes doivent être utilisés avec compétence, et le médecin doit être expérimenté dans leur usage. Autrement dit, il doit avoir reçu à un moment donné une formation structurée dans ce domaine. Il convient de réserver à des spécialistes désignés et très expérimentés les prescriptions de médicaments pour des indications non approuvées ou non prouvées scientifiquement, ou selon une posologie différant des normes recommandées, ou pour une période dépassant la durée d'efficacité prouvée.

f) La surveillance des réactions du patient. Il faut surveiller à intervalles opportuns les réactions du patient afin de s'assurer que celui-ci réagit bien à la thérapeutique. Il faut rajuster la posologie, dans le cadre de barèmes posologiques recommandés par la science ou par l'opinion générale du corps médical, en fonction des réactions cliniques, ou en fonction de tests de laboratoire indirects (p. ex. la mesure de la concentration pharmacologique dans la prophylaxie). Il faut prolonger la thérapeutique seulement à concurrence de la durée d'efficacité prouvée généralement recommandée.

D'aucuns considéreront ces critères comme étant draconiens et «en avance sur la science». On pourra par exemple soutenir qu'il n'existe aucun critère d'efficacité des médicaments psychotropes et que les critères diagnostiques psychiatriques sont trop vagues. Or, dans la plupart des pays, les normes d'homologation des médicaments et de leurs indications sont fondées sur l'hypothèse d'une démonstration scientifique et objective de leur efficacité. Cette tâche n'est donc pas irréalisable.

Ce modèle de progression thérapeutique a des incidences sur la formation : son application exige en effet que le médecin soit disposé, apte et compétent à adhérer au plan. Il semblerait que les données dont disposent actuellement les médecins soient insuffisantes et inadéquates (Sellers et al, 1987).

5.1.3 Les prescriptions rationnelles au sein des structures de soins

Il a été abondamment prouvé que l'usage optimal des médicaments exige la mise en place de systèmes locaux et nationaux de contrôle de l'usage des médicaments, rapprochant les produits et leur usage effectif (p. ex. le régime Pharmacare de la Colombie-Britannique [Canada], le *Medicaid Management Information System* [Système d'information de gestion du régime Medicaid] des États-Unis, la *Prescription Pricing Authority* [Office de taxation des prescriptions] du Royaume-Uni. Nombre de systèmes existants d'examen de l'usage des

médicaments, dont certains fonctionnent à assez petite échelle, servent d'ores et déjà à cet usage ou peuvent y servir. Il semble de loin préférable et plus efficace de procéder localement, de façon décentralisée. Il faut rapprocher le contrôle de l'usage des médicaments de la vérification des tendances de prescription. Les confrères des médecins et les experts en la matière préparent des normes de vérification correspondant à l'échelle (locale, nationale, etc.) du programme, permettant de contrôler la rationalité des prescriptions pour certains médicaments et catégories de médicaments que l'on estime devoir surveiller. Ce genre de vérification, menée selon des normes prédéterminées, permet de repérer les déviations inacceptables dans les pratiques de prescription. On peut à la fois communiquer aux médecins les résultats de la vérification de leurs prescriptions, et mettre en œuvre des mesures de formation générales et ciblées (Melander et Stenberg, 1986). On peut mettre sur pied des programmes spécifiques afin d'examiner les issues chez les patients appartenant à des populations-cibles (p. ex. les patients en établissement) ou prenant des médicaments de catégories-cibles (p. ex. les neuroleptiques). Les programmes de contrôle et de vérification peuvent porter sur diverses cibles; il convient en tout état de cause de les prolonger assez longtemps (typiquement jusqu'à un ou deux ans) pour permettre d'évaluer l'efficacité de chaque mesure de restriction ou de formation.

Il faut donc s'attacher à définir la «rationalité». Cette nécessité est rendue d'autant plus pressante par l'extension des structures de soins et par la participation à grande échelle de l'État, des assureurs et des administrateurs de services de santé dans la distribution et l'usage des médicaments. Les systèmes actuels d'examen de l'usage des médicaments ont souvent pour but la réduction des coûts. Dans de tels systèmes, les normes fixées par l'opinion générale et par les experts pour la prescription et pour la détermination de l'interchangeabilité de certains produits peuvent servir de lignes directrices pour assurer la qualité des soins tout en réduisant les coûts. Cependant, l'observance des directives ne constitue qu'un indice indirect de l'amélioration des issues chez les patients, et ne saurait remplacer les étalons directs de l'état de santé.

5.1.4 Commentaire

On peut assurer la prescription rationnelle grâce à une méthode systématique d'examen de l'usage des médicaments par les médecins et les patients au sein des populations étudiées. Ce genre de méthode comporte une série cohérente d'éléments reliés affectant la disponibilité des médicaments, le contrôle de l'usage des médicaments, les normes de prescription des médicaments, la vérification de l'usage dcs médicaments, la communication des réactions et la formation (y compris des mesures de communication de réactions et de formation spécifiques pour des médecins individuels), et enfin la surveillance des issues chez les patients.

TABLEAU 2 : EXEMPLES DE NORMES DE PRESCRIPTION RATIONNELLE

(Rucker, 1971)

1. LE RAPPORT ENTRE L'ÉTAT DU PATIENT ET LE MÉDICAMENT PRESCRIT.
2. L'ÉVALUATION DES TENDANCES DE PRESCRIPTION AN VUE DE LA PROPORTION DE MÉDICAMENTS DE PREMIER CHOIX, DE SECOND CHOIX OU DE RÉSERVE CHOISIS PAR DES MÉDECINS DONNÉS.
3. LA PRESCRIPTION D'ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES.
4. LA FRÉQUENCE DE SPÉCIFICATION DE PRODUITS GÉNÉRIQUES OU DE SUBSTITUTS DE PRODUITS COÛTEUX.
5. LA QUANTITÉ MAXIMA DE MÉDICAMENT.
6. LA QUANTITÉ MINIMA DE MÉDICAMENT, S'IL Y A LIEU.
7. LA PRESCRIPTION DE PLUSIEURS MÉDICAMENTS (Y COMPRIS LES INTERACTIONS).
8. LA SÉLECTION D'UNE POSOLOGIE APPROPRIÉE (FORME D'ADMINISTRATION, CONCENTRATION).
9. LES CRITÈRES D'UTILISATION D'UNE THÉRAPEUTIQUE NON MÉDICAMENTEUSE, PAR CONTRASTE À LA PRESCRIPTION D'UN MÉDICAMENT DONNÉ.
10. LES CRITÈRES DU RECOURS À LA PHARMACOTHÉRAPIE DIFFÉRÉE.
11. L'USAGE DE MÉDICAMENTS COMPOSÉS.
12. LES RENOUVELLEMENTS DE PRESCRIPTIONS (QUANTITÉ MAXIMA DE MÉDICAMENTS EN LA POSSESSION DU PATIENT).
13. LES TESTS DE LABORATOIRE (OU AUTRES MÉTHODES ANALOGUES) NÉCESSAIRES POUR JUSTIFIER OU (ET) SURVEILLER L'USAGE D'UN MÉDICAMENT DONNÉ.

5.2 Le rôle des pharmaciens

Le pharmacien constitue le lien entre le médecin et le patient dans la distribution de médicaments. À ce titre, le pharmacien joue un rôle critique dans l'exercice de son jugement quant à l'usage opportun des médicaments. Lee (1979) a traité de ce problème sous le point de vue de la polypharmacie, qu'il décrit comme étant l'usage injustifié ou inopportun des médicaments. Cet auteur insiste sur le fait que les médecins, les pharmaciens et les patients doivent unir leurs efforts afin de régler efficacement ce problème. En effet, c'est la non-observance qui est à la racine du problème : chaque participant doit donc communiquer davantage avec les autres afin d'assurer un usage plus opportun des médicaments. Le rôle de conseiller pharmacothérapeutique du pharmacien est particulièrement précieux puisque de nombreux patients consomment plusieurs médicaments simultanément, s'exposant à des incidents.

Patry et al (1981) font état d'une étude comparant les examens de l'usage des médicaments effectués par des pharmaciens et ceux effectués par des médecins. Ils concluent qu'il semble bien exister une différence de point de vue relativement aux critères d'examen de l'usage des médicaments et aux mesures de suivi à prendre. Au chapitre du suivi, la principale différence était que les médecins privilégiaient les mesures punitives, tandis que les pharmaciens recherchaient des méthodes éducatives pour susciter le changement de comportement désiré. En outre, dans les examens de l'usage des médicaments, les pharmaciens préféraient des critères fondés sur les médicaments et les médecins, des critères fondés sur les patients ou les maladies.

On constate dans nombre de cas que la participation collective du personnel médical et paramédical (personnel infirmier, pharmaciens, médecins, etc.) permet d'améliorer les soins aux patients. Deux études rapportées par Barger et Barger (1976) portaient sur les histoires pharmacologiques. Dans la première étude, des médecins, des infirmières et des pharmaciens ont interrogé 50 patients sur leur histoire pharmacologique. Les interrogatoires menés par les pharmaciens ont permis de découvrir deux fois plus de produits de prescription médicale et dix fois plus de médicaments en vente libre que ceux menés par les médecins et les infirmières. La deuxième étude, portant sur 100 patients, a été effectuée par le même personnel infirmier que la première étude, dans les mêmes services. La principale différence entre les deux études était l'institution, trois mois avant la deuxième étude, d'une formule d'interrogatoire à l'admission pour le personnel infirmier. Cette formule a incité le personnel à poser aux patients admis des questions sur leurs allergies et les médicaments qu'ils consommaient. La deuxième étude a produit une augmentation de 50 % du nombre des produits de prescription et le triplement du nombre de médicaments en vente libre découverts. La différence entre les formules utilisées semble donc très importante pour la collecte de données sur l'usage des médicaments. L'efficacité du personnel infirmier a été accrue et le pharmacien a pu disposer de données facilitant la pharmacovigilance.

Les résultats de Barger et Barger ont été confirmés par une étude ultérieure dont les auteurs ont examiné des médecins, des infirmières et des pharmaciens ayant interrogé des patients pour dresser leur histoire pharmacologique. Walchle et ses collègues (1980) ont tenté de déterminer les différences quantitatives entre les histoires pharmacologiques de patients sélectionnés, recueillies par des pharmaciens, des infirmières et des médecins dans un hôpital communautaire de 99 lits. Ils ont constaté que les histoires recueillies par le pharmacien hospitalier faisaient état d'un usage plus fréquent des médicaments que celles recueillies par les infirmières ou les médecins. Les auteurs concluent que le pharmacien constitue une ressource précieuse pour la collecte de données sur l'usage des médicaments avant l'admission en milieu hospitalier.

5.2.1 L'influence des pharmaciens sur les prescriptions

Le rôle du pharmacien a pris une importance sans cesse croissante, au point qu'on constate son influence incontestable sur la pharmacothérapeutique. Carter et al (1984) ont étudié deux services de formation de résidents en médecine familiale. Ils ont constaté un meilleur choix et une meilleure posologie des médicaments dans le service où était présent un pharmacien clinicien que dans le service sans pharmacien.

Une étude datant du début des annés 60 tend à confirmer l'influence des pharmaciens sur les tendances de prescription des médecins. Newman (1961) rapporte les résultats d'une étude par questionnaire menée auprès d'un échantillon de 3 400 pharmaciens dans l'ensemble des États-Unis. Ces pharmaciens exécutaient de 0 à 75 prescriptions par jour, et recevaient tous la revue American Professional Pharmacist. Malgré que cette étude soit sujette à caution du point de vue méthodologique, elle a permis de constater que les pharmaciens exécutant un nombre assez élevé de prescriptions chaque jour estiment qu'ils influencent davantage les pratiques de prescription des médecins que les pharmaciens exécutant un nombre assez faible de prescriptions chaque jour. Le degré d'interaction entre pharmaciens et médecins semblait également lié à cette capacité d'influencer les médecins.

Knapp et al (1978) rapportent une autre étude sur l'influence des pharmaciens. Dans cette étude, on a examiné les produits pharmaceutiques les plus fréquemment prescrits afin de dégager les tendances existantes de prescription et de dispensation chez les patients externes. Huit des 25 produits les plus fréquemment prescrits se sont avérés être sujets à caution du point de vue pharmacologique ou thérapeutique. Les auteurs ont conclu, n se fondant sur des données de l'enquête «*America's National Prescription Audit*» d'IMS, qu'il est absolument nécessaire d'effectuer un examen des prescriptions de médicaments et d'assurer que les médecins prescripteurs soient identifiés. Ils préconisent également des contrôles par voie de formulaire, partout où cela est possible. Les auteurs estiment que le contrôle par voie de

formulaire conviendrait aux cas de médicaments dont l'usage est irrationnel du point de vue pharmacologique, et que l'examen des prescriptions conviendrait aux médicaments pharmacologiquement justifiables mais utilisés inopportunément. Il semble que les pharmaciens, dans ce cas-ci, ne jouaient pas de rôle de contrôle ni de consultation thérapeutique.

L'usage de produits génériques constitue un exemple de l'interaction entre les pharmaciens et les médecins pour le choix des médicaments pour leurs patients Dans un certain comté de Virginie, un comité conjoint a dressé une liste de onze médicaments génériques courants, moins coûteux pour les patients (Kunin et Dierks, 1969). Lorsque ces médicaments étaient prescrits, le pharmacien faisait bénéficier le consommateur des économies réalisées. La proportion de produits génériques recommandés dans le total des prescriptions est passée de 36,4 % avant l'étude à 59,8 % et 49,5 % trois et six mois plus tard.

Le degré de coopération entre les professions semble influencé par l'opinion que chacune a de l'autre. Nelson et al (1978) illustrent ce principe par une étude examinant les attitudes des médecins envers les capacités des pharmaciens en tant que conseillers pharmacologiques. L'étude portait sur six domaines liés aux compétences des pharmaciens : les rapports d'études cliniques dans la littérature; les effets des médicaments sur les tests de laboratoire; les interactions entre médicaments; les incidents pharmacothérapeutiques; les contre-indications; et le choix du médicament le plus approprié. On a demandé aux médecins participants d'évaluer les compétences des pharmaciens dans chacun de ces domaines, ainsi que les leurs propres, dans le cadre d'une étude à deux phases.

Les résultats de cette étude montrent que l'opinion des médecins sur la compétence des pharmaciens dans chacun des six domaines de pharmacologie clinique s'est améliorée après la mise en œuvre de services de pharmacie clinique. On a également constaté une plus grande fréquence de recours aux pharmaciens à titre de ressources pharmacologiques. Les médecins ont estimé que les pharmaciens leur étaient supérieurs en compétence dans les quatre premiers domaines pharmacologiques, et égaux dans le domaine des contre-indications. Cependant, les médecins se perçoivent eux-mêmes comme étant plus compétents que les pharmaciens dans le choix du médicament le plus approprié.

5.2.2 Les consultations

Le rôle du pharmacien dans la pharmacovigilance dépasse de loin le simple examen des prescriptions ou commandes de médicaments. Les pharmaciens semblent être responsables du contrôle de la documentation de promotion des compagnies de produits pharmaceutiques. Une étude menée vers le milieu des années 70 a examiné un choix de publicités d'antibiotiques dans des revues médicales et a mis en lumière des assertions trompeuses (relatives aux indicateurs d'usage et aux effets secondaires) qui étaient communiquées aux médecins (Hendeles, 1976). Les pharmaciens ont la possibilité d'élargir leurs attributions et de communiquer aux médecins des informations qui contribueront à susciter un usage optimal des médicaments en corrigeant les affirmations publicitaires des délégués médicaux.

Cette méthode de correction des affirmations publicitaires fait l'objet d'un bref rapport dans la littérature pharmaceutique (Gouveia et Wissinger, 1979). Dans cet exemple, les pharmaciens d'un hôpital, face au lancement de deux nouveaux antibiotiques faisant l'objet d'un fort battage publicitaire, mais guère supérieurs aux thérapeutiques existantes, et même susceptibles d'accroître les coûts pharmaceutiques et de susciter la résistance de l'organisme par l'utilisation excessive, ont entrepris de corriger les affirmations des délégués médicaux, et ont réussi à limiter les prescriptions des nouveaux produits.

La mise à jour d'un formulaire hospitalier exige non seulement l'ajout de médicaments nouveaux, mais aussi l'élimination de produits anciens ou inefficaces. Lemay et al (1981) font état d'une stratégie permettant d'éliminer des formulaires hospitaliers les médicaments en vogue. Il s'agit essentiellement d'une progression : on identifie d'abord le problème; on évalue la littérature; on demande l'appui du personnel médical; on prépare une présentation au Comité de pharmacie et de thérapeutique, on crée un échéancier, on sensibilise les utilisateurs, on surveille l'usage, on coordonne l'activité des services intéressés, et on assure le suivi s'il y a lieu.

Les pharmaciens peuvent donner des conseils directement au patient ou consommateur (et non seulement aux médecins). Schondelmyer et Trinca (1983) ont mené une enquête dans des pharmacies communautaires en Arizona pour déterminer si les consommateurs désiraient ce genre de service et étaient disposés à en défrayer les coûts. Les auteurs ont constaté que 36,3 % des consommateurs étaient disposés à payer pour obtenir ces conseils, et les payaient effectivement.

D'autres études illustrant le rôle clinique des pharmaciens démontrent leur efficacité pour : la réduction des coûts pharmaceutiques dans les hôpitaux (Abramowitz et al, 1982 et Herfindal et al, 1983); la modification des tendances d'usage des médicaments dans un établissement de soins de longue durée pour les aliénés (Berchou, 1982; Tait et Hall, 1978, et Inoue, 1978); la réduction des coûts, l'accroissement des taux de sortie, et la réduction des taux

de réadmission dans un établissement de soins psychiatriques aigus pour adultes (Saklad et al, 1981); l'accomplissement rentable d'une mission de sensibilisation et de consultation par le contrôle simultané d'antimicrobiens prescrits (sélectionnés) (Suzuki et Pelham, 1983); et la réduction des coûts pharmaceutiques dans un service de chirurgie cardiothoracique/vasculaire.

5.2.3 La gestion des risques et l'influence clinique

Les ressources des pharmaciens cliniciens semblent constituer un complément utile à un milieu clinique. Knapp et Knapp (1979) exposent une démarche visant à accroître la demande de ces praticiens. Ils suggèrent trois étapes : a) montrer que la qualité globale de la prescription des médicaments peut affecter les issues pour les patients positivement aussi bien que négativement (les prescriptions opportunes accélèrent le rétablissement et réduisent au minimum la nécessité de soins plus coûteux); b) montrer que le pharmacien peut déceler les prescriptions inopportunes; et c) montrer qu'après avoir décelé les prescriptions inopportunes, le pharmacien clinicien peut intervenir efficacement dans le processus de prescription afin de réduire les prescriptions inopportunes et d'améliorer les issues pour les patients.

Mikeal (1974) expose un protocole d'évaluation de la qualité des services pharmaceutiques; il y traite de la progression qui doit intervenir dans cette démarche. Il convient de prendre au sérieux le concept de l'évaluation d'un service; l'auteur fait remarquer que si les pharmaciens désirent élargir leurs attributions professionnelles, ils doivent évaluer la qualité des services qu'ils fournissent.

Gurnsey et al (1983) donnent un exemple de démarche d'évaluation; ces auteurs ont mené une vérification de la qualité des actes professionnels (ayant duré 12 jours) dans la pharmacie externe d'un grand hôpital d'enseignement. Les auteurs ont constaté au total 12,4 % d'erreurs d'exécution, dont 1,5 % auraient pu être graves. On a en outre constaté un rapport linéaire entre le nombre d'erreurs éventuellement graves et le nombre total de prescriptions dispensées. Les auteurs concluent que les pharmacies à fort volume doivent établir un nombre maximum de prescriptions exécutées par chaque pharmacien et doivent essayer des systèmes d'assurance de la qualité pour réduire les erreurs.

Carroll et al (1978) ont examiné les tendances d'usage des médicaments dispensés au besoin pour déterminer l'effet de telles erreurs sur la charge de travail de la pharmacie. Ces auteurs ont constaté que les médicaments conditionnés en doses unitaires étaient retournés intacts à la pharmacie dans 79 % des cas, et que l'on pourrait réduire les charges de travail en modifiant la quantité de médicaments dispensés pour ce type de commande.

Les pharmaciens doivent de plus en plus faire appel à leur jugement professionnel, au fur et à mesure qu'ils participent davantage à la phase de consommation de la pharmacothérapeutique. Les travaux de Nelson et ses collègues (1984) dans un centre médical pour anciens combattants aux États-Unis illustrent ce phénomène. Le grand problème dans ce genre de centre est l'irrégularité du comportement des patients quant au renouvellement des prescriptions. On croit que ce comportement est causé par la non-observance, les renseignements erronés donnés par les médecins, de mauvaises communications, des systèmes de gestion inefficaces, et l'irrégularité des services fournis. Le pharmacien a pour objectif d'assurer l'application régulière des règlements de la VA (Département des Affaires des Anciens Combattants) en matière de pharmacologie, et de prévoir les soins de suivi. Ces soins sont fournis dans une clinique de renouvellement des prescriptions, où le pharmacien évalue les patients qui se présentent à lui en demandant des médicaments. Le pharmacien doit suivre une série de protocoles, mais peut prescrire des analyses en laboratoire ou radiographiques. Le médecin de garde au service d'admission/d'urgence aide le pharmacien à prendre les décisions cliniques.

5.2.4 Les prescriptions

D'après les rapports parus dans la littérature, il est évident que les pharmaciens ont accru leur influence sur le processus décisionnel menant à la consommation des médicaments, tout particulièrement en milieu clinique. Dans la logique de cette évolution, il peut paraître raisonnable que les pharmaciens commencent à prescrire des médicaments. En 1977 débutait en Californie un projet pilote dans le cadre duquel les pharmaciens pouvaient prescrire des médicaments (Conte, 1986). La loi initiale, promulguée en décembre 1972, autorisait le Département de la Santé de Californie «à approuver des projets de formation des services de santé, sous l'égide d'établissements à but non lucratif. Cette loi permettait aux stagiaires des projets de formation d'exécuter des services de soins de santé, dans certains cas précis, au-delà de la portée normale de leur description de poste.» Plus tard, une loi californienne de 1977 permettait aux pharmaciens de prescrire et d'administrer des médicaments ou des appareils, dans le cadre de projets pilotes, avec certaines exceptions précises. Conte a décrit les programmes mis en œuvre dans le cadre de ces projets : les pharmaciens subissaient d'abord une phase de formation, puis passaient à une phase d'emploi pendant laquelle ils travaillaient conformément à des protocoles et sous le contrôle de médecins.

Stimmel (1983) a examiné l'opportunité des prescriptions par les pharmaciens et considéré les arguments pour et contre ce rôle. Il présente les arguments positifs suivants : a) dans la pratique actuelle, les consultations des pharmaciens se sont muées en prescriptions; b) il est nécessaire que les pharmaciens puissent prescrire; c) les infirmières de 1ère ligne et les

assistants médecins, formés par les pharmaciens en pharmacologie clinique, sont habilités à prescrire dans nombre d'États; d) au fur et à mesure que la nécessité d'exécuter des prescriptions diminue, il faut assumer de nouvelles fonctions; et e) les prescriptions des pharmaciens dans le cadre de projets pilotes se sont avérées sécuritaires, efficaces, et égales sinon supérieures aux prescriptions des médecins.

Il présente les arguments négatifs suivants : a) certains pharmaciens ne sont pas compétents pour prescrire; b) les pharmaciens n'ont pas de formation diagnostique; c) les médecins s'opposent à l'habilitation des pharmaciens à prescrire; d) cette innovation pourrait accroître les coûts des soins aux patients; e) les pharmaciens n'ont pas un accès suffisant aux informations sur les patients pour leur permettre de prescrire avec compétence.

L'auteur indique en outre que toutes lois régissant les prescriptions par les pharmaciens doivent restreindre cette habilitation par les dispositions suivantes : a) l'habilitation à prescrire doit être fondée sur la compétence démontrée; b) les pharmaciens qui prescrivent doivent avoir accès aux dossiers médicaux; c) les pharmaciens doivent prescrire dans le cadre de rapports de travail bien établis avec des médecins; et d) les prescriptions des pharmaciens doivent être limitées aux thérapeutiques de longue durée pour les affections chroniques et aux thérapeutiques pour les maladies aiguës spontanément résolutives dont le diagnostic n'est pas complexe.

Ces restrictions ont été prises en compte dans la loi californienne. Les opinions et les éditoriaux sur la prescription par les pharmaciens dans la littérature pharmacologique sont favorables (Lipman, 1982; Perchak, 1983; et Covington, 1983 et 1984), et on a évalué l'efficacité du principe dans un milieu gériatrique. Thompson et ses collègues (1984) rapportent une expérience dans le cadre de laquelle des pharmaciens cliniciens, sous le contrôle de médecins, ont assumé la responsabilité de la gestion pharmacologique de patients gériatriques dans une maison de soins infirmiers spécialisés. On a mesuré les facteurs suivants, par des tests préliminaires et postérieurs à l'expérience : les critères d'issue, exprimés en médicaments par patient; la sortie vers un niveau de soins moins élevé; l'hospitalisation des patients; et les décès au sein du groupe géré par les médecins (groupe témoin) et du groupe géré par les pharmaciens (groupe traité).

Le groupe géré par les pharmaciens prescripteurs présentait un nombre inférieur de décès, un nombre plus élevé de patients transférés à des niveaux de soins moins élevés, un nombre moyen inférieur de médicaments par patient, et un taux d'hospitalisation moins élevé. En fonction de ces résultats, les auteurs avancent l'hypothèse que la prescription par les pharmaciens présente des possibilités d'économies importantes dans ce genre d'établissement.

Stimmel et al (1982) font état de résultats analogues. Ils décrivent une étude ayant comparé trois pharmaciens prescripteurs homologués et deux psychiatres dans un établissement pour aliénés de 40 lits en Californie. Un groupe de quatre juges cliniciens a évalué soixante prescriptions délivrées par chaque professionnel à des patients antérieurement diagnostiqués. Tous les patients traités étaient semblables quant à l'âge, à la répartition entre les sexes, au nombre de médicaments prescrits, et au nombre de diagnostics médicaux.

L'étude a permis de conclure que l'opportunité des prescriptions des pharmaciens et des médecins est sensiblement similaire. Ceci semble être confirmé par une étude analogue effectuée par McGhan et al (1983), dans laquelle on a comparé les prescriptions des pharmaciens et des médecins pour des patients hypertendus. On n'a constaté aucune différence entre les deux groupes quant aux interactions médicamenteuses, à l'opportunité des quantités, à la posologie, ni aux instructions aux patients. Cependant, les pharmaciens ont obtenu de meilleurs résultats dans la sélection du médicament approprié.

5.2.5 Commentaire

Le concept de l'examen de l'usage des médicaments et le rôle du pharmacien semblent tout à fait compatibles, à en croire les auteurs recensés. Il est évident, cependant, que le pharmacien ne peut travailler ni agir seul en cette capacité de contrôle. Le pharmacien est vraiment efficace lorsqu'il travaille avec d'autres professionnels de la santé, notamment l'infirmière et le médecin. Travaillant en équipe et en communication, ce groupe de professionnels est fort bien placé pour rehausser la qualité des soins, notamment dans le domaine de la pharmacothérapeutique.

Les pharmaciens, grâce à leurs connaissances pharmacologiques et biologiques et à leur contact étroit avec le patient, sont en mesure non seulement de recueillir des histoires pharmacologiques, mais encore de les évaluer et de recommander des modifications selon la réaction des patients à la pharmacothérapeutique. En outre, l'usage plus judicieux des médicaments amène souvent une réduction des coûts pour les patients, les établissements de soins et les prestateurs.

L'évolution de l'aspect clinique du rôle du pharmacien depuis une décennie a accru son influence sur la démarche de prescription. En outre, siégeant aux comités d'examen des formulaires, participant activement aux centres d'information pharmacologiques, faisant des tournées au chevet des patients, assurant des consultations pharmacocinétiques, et assumant des responsabilités accrues de soins primaires aux patients, le pharmacien voit son rôle pharmacothérapeutique considérablement élargi.

Il est intéressant de noter, comme Stimmel (1983) l'indiquait, que ces nouveaux rôles à orientation clinique «n'ont pas été créés dans le vide : ces rôles ont émergé en réaction au besoin de services.» Puisque les autres professionnels de la santé ont accepté ces rôles, les pharmaciens ont franchi en toute logique l'étape suivante, celle de la prescription. Les programmes pilotes de Californie ont démontré que des pharmaciens bien choisis et formés peuvent prescrire rationnellement, et même un peu plus opportunément que les médecins du même établissement. Il reste beaucoup à faire pour améliorer la pharmacothérapeutique des patients; voici l'occasion de tirer parti des connaissances pharmacologiques spéciales des pharmaciens pour optimiser l'usage des médicaments et réduire au minimum la toxicité des médicaments.

5.3 Le rôle des patients

Le rôle que jouent les patients dans la pharmacothérapeutique continue de susciter les controverses. On a beau avancer des arguments pour ou contre le «droit de savoir» et le «besoin de savoir» des patients quant aux médicaments qui leur sont prescrits, il n'en restent pas moins que la plupart du temps, les patients n'ont aucune idée des médicaments qu'on leur demande de prendre, et encore moins des raisons de leur prescription. Les médicaments sont encore considérés comme étant quelque peu magiques, et on semble craindre de rompre le charme en diffusant trop de renseignements.

Si la prescription des médicaments est par certains aspects irrationnelle, la consommation des médicaments l'est plus encore. En voici quelques exemples :

a) beaucoup de patients s'entendent conseiller de prendre un médicament avant les repas, mais le prennent après les repas;

b) beaucoup de patients se voient avertir de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent certains médicaments; ils renoncent donc au whisky et au gin, mais continuent à boire bière et vin;

c) certains patients, à qui on a conseillé de prendre un antibiotique fidèlement pendant dix jours, arrêtent après trois jours parce que la fièvre semble tombée;

d) certains patients doublent la dose quotidienne recommandée, estimant peut-être que si trois pilules, ça fait du bien, six pilules, c'est encore mieux;

e) certains patients oublient de prendre leurs médicaments pendant trois jours, puis, pour se rattraper, quadruplent la dose le quatrième jour;

f) beaucoup de patients négligent d'informer leur médecin ou leur pharmacien d'un incident qui se produit dès le début de la thérapie; certains attendent si longtemps pour demander conseil qu'ils doivent être hospitalisés à grands frais.

Il est impossible de connaître les causes de tels comportements irrationnels. Les médecins ont sans doute une part de responsabilité; les patients soutiennent que les médecins donnent des instructions embrouillées ou incomplètes, voire inexistantes. En revanche, les médecins se plaignent que leurs instructions sont souvent oubliées ou mal comprises, ou que le patient est distrait ou refuse de coopérer. Il ne fait cependant aucun doute que la non-observance de la pharmacothérapeutique par les patients reste un problème de taille (Sackett et Haynes, 1980).

Qui blâmer pour cette non-observance? À l'évidence, le patient a sa part de responsabilité, puisqu'il a choisi de ne pas observer la prescription. Cependant, il est tout aussi évident que le médecin est lui aussi responsable des problèmes de non-observance. Pour résoudre ces problèmes, patients et médecins doivent coopérer.

Il est possible de renseigner davantage les patients grâce à une notice de renseignements dans le conditionnement des médicaments (*Patient Package Insert* - PPI). Cette notice est conçue pour renseigner les patients sur la façon d'utiliser le produit, sur les effets secondaires possibles, sur les contre-indications, sur les mises en garde, sur les précautions à observer, sur le mode d'emploi correct, et sur les risques et avantages possibles. Diverses études ont démontré que les patients sont très désireux d'en savoir davantage sur les médicaments et trouvent les notices utiles et intéressantes.

Il est difficile de prévoir le sort que connaîtront ces notices, étant donné l'incertitude qui règne dans le domaine de la réglementation publique et de sa réforme dans un sens restrictif. En tout état de cause, il semble acquis que l'accroissement de la réglementation, qui est de plus en plus admis dans le monde entier, comme le démontrent des activités telles que l'examen de l'usage des médicaments, les formulaires restreints, et d'autres méthodes de pharmacovigilance et de contrôle, se précipite de plus en plus. Il est difficile d'imaginer que cette évolution puisse connaître un revirement.

5.4 La réglementation

La présente recension de la littérature a mis en lumière toute une série de questions intéressant la politique de l'État. Dans certains cas, on dispose de renseignements solides et suffisants; dans beaucoup d'autres, cependant, les questions soulevées restent sans réponse en raison de l'insuffisance ou du caractère contradictoire des données. Nous avons examiné, entre autres, les questions suivantes : a) le recours à des professionnels prescripteurs de substitution (s'ajoutant aux médecins); b) la portée des prestations publiques (bénéficiaires); c) la protection des brevets et la licence obligatoire; d) les méthodes de remboursement des pharmaciens (coûts d'ingrédients et honoraires d'exécution); e) le partage des coûts; f) les systèmes d'examen de l'usage des médicaments; et g) la substitution des médicaments génériques.

5.4.1 Le recours à des professionnels prescripteurs de substitution

La littérature traite surtout de la question du rôle des pharmaciens en tant que professionnels prescripteurs. McGhan et Stimmel (1983) ont résumé la littérature, décrivant l'application de la loi californienne AB 717, qui permet aux pharmaciens de prescrire et d'administrer des médicaments sour le contrôle d'un médecin. Exception faite de l'expérience des activités de prescription des pharmaciens dans le cadre de l'*Indian Health Service*, on ne savait presque rien sur l'aptitude des pharmaciens à prescrire sécuritairement et efficacement.

La loi californienne, qui a depuis été imitée en Floride, offrait donc la possibilité de déterminer les avantages que l'habilitation à prescrire offre à la profession pharmaceutique et aux structures de soins, ainsi que les limites qu'il convient d'imposer. Il faut en outre décider quelles limites doivent être imposées au pouvoir de prescrire, quelles modifications il convient d'apporter à la formation et à l'habilitation des pharmaciens, quel genre de rapports est indiqué entre médecins et pharmaciens, comment résoudre les problèmes de conflit d'intérêt si le pharmacien prescrivant est également le pharmacien exécutant, et quels médicaments le pharmacien peut prescrire. Les premiers rapports sur les activités des pharmaciens en vertu de la loi californienne indiquent cependant que les pharmaciens peuvent prescrire opportunément selon les indications des médicaments. On prévoit que d'autres projets analogues voient le jour dans d'autres États.

5.4.2 La protection des brevets et la licence obligatoire

Entre avril 1984 et février 1985, la Commission d'enquête Eastman sur l'industrie pharmaceutique, présidée par le P[r] Harry Eastman, de l'Université de Toronto, a effectué l'étude la plus approfondie et exhaustive de la question de la protection des brevets et des effets de mesures législatives exigeant l'attribution obligatoire de licences de produits pharmaceutiques. La Commission a déposé un rapport de 510 pages décrivant et analysant le fonctionnement de l'industrie pharmaceutique au Canada et recommandant 15 mesures.

Le rapport Eastman (Eastman, 1985), fondé sur les informations contenues dans les 146 mémoires présentés à la commission, les 41 présentations orales de témoins ou de groupes de témoins, les entrevues très complètes avec des experts au Royaume-Uni, en Belgique, en Suisse, en Italie et dans la Commission des Communautés Européennes, et les 14 études de recherche spécifiquement commandées par la commission Eastman et effectuées par des experts canadiens, présente l'analyse la plus complète qui soit de l'industrie pharmaceutique canadienne. Le rapport est constitué de deux parties. La première traite du cadre législatif régissant la production et la distribution de médicaments au Canada et de l'histoire de l'industrie pharmaceutique canadienne, présente un profil de marché de l'industrie, décrit la structure et le comportement du marché canadien, et évalue la performance (prix et rentabilité) de

l'industrie pharmaceutique au Canada. La deuxième partie traite de questions et recommandations de politique, telles que les brevets et redevances, les questions d'innocuité et d'efficacité soulevées par l'autorisation de commercialisation de nouveaux produits, le marché pharmaceutique de détail, la distribution régionale de l'industrie pharmaceutique, les recherches pharmacologiques au Canada, le commerce international, les prix de transfert et les droits douaniers.

Les conclusions de la Commission sont particulièrement pertinentes aussi bien pour les responsables de la protection de l'intérêt public que pour les consommateurs et organismes prestateurs (publics ou privés) qui défraient le coût des produits de prescription médicale. Par exemple, le rapport souligne le fait que, dans les cas de produits susceptibles de substitution, le coût des produits des compagnies de «produits génériques» ne représentait que 51 % de celui des produits des compagnies détentrices de brevets. Autrement dit, grâce à l'interchangeabilité et à la licence obligatoire, les consommateurs et contribuables canadiens ont payé 211 millions de dollars de moins en 1983 qu'ils ne l'auraient fait en l'absence de possibilité de substitution.

Le rapport présente également une évaluation intéressante des effets de la licence obligatoire sur la rentabilité de l'industrie pharmaceutique canadienne :

> Les données globales de l'industrie pharmaceutique au Canada n'indiquent pas que l'attribution obligatoire de licences à l'importation, instaurée en 1969, a eu des effets défavorables. La rentabilité globale des sociétés de l'industrie pharmaceutique au Canada, évaluée de 1968 à 1972, selon leurs profits après impôt sur le capital, est plus stable que celle de la plupart des industries au Canada; elle a même augmenté au cours des dernières années de cette période. Les profits de l'industrie pharmaceutique sont aussi sensiblement plus élevés que ceux des industries de fabrication et de la majorité des autres industries.

La Commission Eastman a recommandé spécifiquement :

a) d'accorder aux nouveaux médicaments une période d'exclusivité qui les mettrait à l'abri de la concurrence des produits génériques, pendant quatre ans après la réception d'un Avis de conformité autorisant leur commercialisation;
b) de créer un Fonds de redevances de l'industrie pharmaceutique financé par les paiements des entreprises détentrices de licences, ces paiements étant déterminés par la valeur des ventes des produits fabriqués sous licence obligatoire au Canada par le détenteur de la licence, multipliée par le rapport entre la recherche et développement et les ventes de l'industrie pharmaceutique à l'échelle mondiale, tel que le détermine le Commissaire des brevets, plus 4 pour cent (ces 4 pour cent représentent la valeur pour les détenteurs d'une licence obligatoire des dépenses courantes de promotion encourues par les entreprises détentrices de brevets);

c) la répartition périodique du Fonds de redevances de l'industrie pharmaceutique entre les sociétés détenant des brevets faisant l'objet de licences obligatoires, la part de chaque entreprise étant déterminée par les ventes au Canada de ses produits brevetés fabriqués sous licence obligatoire, multipliée par le rapport des dépenses entre la recherche et développement et les ventes totales au Canada des médicaments éthiques de cette société, et ce, en proportion des mêmes variables pour l'ensemble des sociétés qui doivent accorder des licences pour l'utilisation de leurs brevets au Canada.

d) la suppression des limites imposées par la Loi sur les brevets pour les produits pharmaceutiques, à condition de conserver les dispositions de la Loi sur les brevets relatives aux licences obligatoires modifiées...;

e) l'annulation du renversement du fardeau de la preuve pour les brevets pharmaceutiques;

f) que les présentations pré-cliniques de nouveaux médicaments ne comprennent qu'un résumé des renseignements sur le nouveau médicament, attesté au Canada par un professionnel de la santé, et un protocole des études cliniques proposées... [et] que les approbations pour ces présentations pré-cliniques soient automatiquement accordées dans le mois qui suit leur réception à moins que la Direction de la protection de la santé n'ait une raison précise de ne pas le faire ou exige plus de renseignements de la société qui en fait la demande. L'approbation devrait également valoir pour les protocoles de recherche aux étapes 1, 2 et 3 qui ne devraient pas exiger d'autres approbations à moins d'une décision expresse de la Direction de la protection de la santé;

g) que la Direction de la protection de la santé réorganise ses activités afin d'être en mesure de donner suite aux Présentations de nouveaux médicaments et aux Présentations supplémentaires de nouveaux médicaments dans les 120 jours;

h) (en raison du risque d'effets indésirables à la suite de la mise sur le marché de nouveaux médicaments et de leur distribution à un grand nombre de patients)... qu'un règlement permette à la Direction de la protection de la santé d'exiger des fabricants des études de post-commercialisation comme condition de l'octroi de l'autorisation de commercialisation;

i) l'octroi d'avis de conformité sans révision au Canada, en ce qui concerne les Présentations de nouveaux médicaments et Présentations supplémentaires pour les produits pharmaceutiques et les appareils médicaux qui n'ont pas reçu cet avis au Canada, mais qui l'ont déjà reçu aux États-Unis, et ou en France ou au Royaume-Uni, et ce jusqu'à ce que l'arriéré de présentations ait été absorbé et que les procédures aient été modifiées afin que le délai d'autorisation ne dépasse pas 120 jours;

j) qu'un comité d'experts, appuyé par le personnel de la Direction de la protection de la santé, soit créé par règlement afin de rendre des jugements définitifs sur la délivrance d'Avis de conformité pour les nouveaux médicaments présentés. La Commission recommande également qu'au cours des diverses étapes du processus de révision, on puisse faire appel à des comités consultatifs réglementaires d'experts non gouvernementaux;

k) que le ministre de la Santé et du Bien-être crée un comité consultatifs d'experts de la Direction de la protection de la santé, des universités, des hôpitaux et de l'industrie (représentant ainsi les nombreux intérêts en cause) qui proposerait les règlements et les directives appropriés pour l'évaluation et l'autorisation de commercialisation des médicaments;

l) de faciliter la disponibilité et l'utilisation de monographies de produits (qui décrivent les caractéristiques des nouveaux médicaments);

m) que des mesures soient prises afin de s'assurer que les produits pharmaceutiques soient vendus au détail aux consommateurs dans l'emballage original du fabricant et que des renseignements complets sur le produit soient fournis d'une façon claire et intelligible pour le profane. On devrait fournir des indications comme le mode d'emploi, la posologie, un avertissement au sujet des effets secondaires, une liste complète du contenu et d'autres renseignements pertinents. Il faudrait que les médecins puissent demander aux pharmaciens de ne pas divulguer ces renseignements à certains malades.

n) que tous les médicaments délivrés sur ordonnance portent une étiquette indiquant clairement leur nom générique, quel que soit l'autre nom qui peut également y figurer;

o) que les gouvernements provinciaux annulent toute restriction sur l'affichage des prix des médicaments, des honoraires professionnels, ou des deux;

p) que les pharmaciens soient expressément autorisés à donner des renseignements au téléphone sur le prix des médicaments;

q) que le reçu indique le prix du médicament et le montant des honoraires professionnels;

r) aux gouvernements provinciaux de s'assurer que les programmes publics de remboursement de médicaments exigent une contribution importante du consommateur à chaque achat sous une forme qui favorise la concurrence des prix, et d'encourager les régimes privés de remboursement de médicaments à comporter également une telle clause;

s) aux ministères de faciliter l'admissibilité à l'aide financière de petites entreprises axées sur la recherche en révisant leurs politiques d'aide financière à la recherche pour la rendre plus simple, plus rapide, plus stable et plus prévisible.

5.4.3 Les méthodes de remboursement des pharmaciens (cf. 5.4)

Voici les questions de politique abordées sous cette rubrique :

a) Les méthodes par lesquelles les pharmaciens sont rémunérés pour leurs services. On recense la rémunération à l'acte (coûts d'ingrédients et honoraires professionnels), les paiements par habitant calculés d'après le nombre de bénéficiaires admissibles, les cas de grosses dépenses médicales où les patients paient une franchise, et la co-assurance avec paiement pour une plus vaste gamme de services.

b) Les méthodes de remboursement des services pharmaceutiques hospitaliers (y compris l'examen de l'usage des médicaments), et des médicaments dispensés aux patients externes par l'intermédiaire de pharmacies communautaires.

c) Les solutions de rechange pour la distribution de médicaments, telles que les commandes postales, l'implantation de pharmacies dans les cliniques, et les organisations d'entretien de la santé (HMO).

La rémunération des services et produits pharmaceutiques a généralement pris la forme traditionnelle du paiement à l'acte à la pharmacie, malgré que la plupart des pharmaciens soient des employés salariés. Malgré cela, les revenus de la pharmacie reflètent le nombre de services rendus, et reflètent donc également les incitatifs intrinsèques de la méthode de rémunération à l'acte. Autrement dit, plus on fournit de services, plus on est payé. Les honoraires payés pour chaque service peuvent l'être en fonction de plusieurs critères. On peut par exemple payer à la pharmacie ses honoraires «usuels et coutumiers» pour les services rendus. Les honoraires, et donc les paiements, varient d'une pharmacie à une autre. Il existe une deuxième méthode, qui réunit certaines caractéristiques de la méthode des barèmes d'honoraires et de la méthode des honoraires «usuels et coutumiers», et qui consiste à dédommager le pharmacien en lui payant un honoraire professionnel fixe, plus le remboursement du coût effectif des ingrédients contenus dans le produit dispensé. Cette méthode de remboursement des services pharmaceutiques a été mise au point sur la demande expresse des pharmaciens, qui préféraient être rémunérés par honoraires professionnels, de façon analogue aux médecins.

Il existe en outre deux autres méthodes de rémunération des professionnels, qui peuvent se substituer au système de rémunération à l'acte. On peut tout d'abord utiliser un système de salaire direct; cette méthode est utilisée quasi universellement dans les programmes publics qui assurent des services directs aux bénéficiaires (tels que les programmes d'hygiène municipaux, scolaires, etc.). Il est également possible d'utiliser une méthode de paiement par habitant; ce système est couramment utilisé par la plupart des organisations d'entretien de la santé.

Il existe et a existé toute une gamme de systèmes de dispensation des produits de prescription médicale assurés. Le moyen le plus courant de dispenser des médicaments (sauf aux patients hospitalisés) consiste à agir par l'intermédiaire de pharmacies communautaires,

succursales ou indépendantes. Au moment de l'introduction des méthodes de paiement à l'avance (c'est-à-dire d'assurance) des produits de prescription médicale, on a estimé qu'il fallait recourir à des mesures de contrôle afin de prévoir le coût des produits dispensés, en vue de fixer des primes appropriées (cf. 6.2). Ces conditions ont essentiellement pris la forme de modalités convenues entre les organismes prestateurs et les organismes assurant les services (c'est-à-dire les pharmacies dans le cas des produits de prescription assurés). Ces modalités précisaient les montants à payer et les modalités de paiement. Il s'agissait d'une convention engageant juridiquement l'organisme assureur et les pharmacies acceptant ses conditions. Ces pharmacies sont donc devenues des «pharmacies participantes»; les assurés ou bénéficiaires étaient assurés de jouir de tous les avantages du programme s'ils se fournissaient dans des pharmacies participantes.

Il existe deux autres modèles rivaux du précédent. L'un est fondé sur les pharmacies «internes», propriété de l'organisme assureur (ou tout au moins gérées par lui). On trouve des exemples de ce genre de disposition dans les hôpitaux et cliniques associés à des organisations d'entretien de la santé et qui dispensent des médicaments directement aux membres de ces organisations.

On trouve une autre variation sur le thème classique : dans cet autre système, les produits de prescription médicale sont dispensés à partir d'un lieu central, et envoyés par la poste aux membres du régime ou programme admissibles à les recevoir. Les coûts des médicaments postés sont sensiblement inférieurs à ceux des médicaments dispensés dans les pharmacies communautaires, et même dans les pharmacies internes. En raison des retards qu'entraîne nécessairement un programme de commandes postales, ce genre de système intéresse surtout les patients devant supporter des coûts importants de produits de prescription médicale et ayant des besoins à long terme plutôt qu'à court terme. Autrement dit, ce programme s'adresse essentiellement aux patients souffrant d'affections chroniques plutôt que d'invalidités aiguës à court terme; à ce titre, il semble particulièrement attrayant pour les personnes âgées et les handicapés.

5.4.4 Le partage des coûts

On entend souvent proposer de maîtriser ou de réduire les dépenses de soins engagées par les organismes prestateurs (y compris les organismes publics) en faisant supporter une partie du coût par les patients par le biais du partage des coûts (franchises, co-assurance ou [et] quote-part du client).

La plus grande partie des études sur les effets du partage des coûts par les patients traite de l'impact sur l'usage des services de médecins; cependant, quelques études abordent spécifiquement la question de la quote-part du client dans le domaine des services pharmaceutiques.

Les auteurs qui ont traité spécifiquement de la quote-part du client sur les produits de prescription assurés ont conclu que l'imposition d'une telle quote-part constituerait une économie mal avisée. L'étude de Roemer et al (1975) à l'Université de Californie à Los Angeles, par exemple, a examiné l'effet de l'imposition d'une quote-part de 1 $ pour les visites chez le médecin et de 50¢ pour les produits de prescription médicale. Les auteurs ont constaté une diminution possible des taux d'usage des services de médecins et des produits de prescription en raison de l'imposition de la quote-part; en revanche, on a également constaté un accroissement des taux d'hospitalisation. Les coûts d'hospitalisation accrus étaient supérieurs aux économies réalisées grâce à la réduction des taux de services aux patients externes. L'accroissement des taux d'hospitalisation dans ce cas laisse à croire que la mise en place de désincitatifs financiers à l'usage excessif de services externes tels que les visites chez le médecin et les produits de prescription médicale (notamment de la part des indigents) produit le contraire de l'effet voulu. Il semblerait que les patients diffèrent les soins en raison de l'effet inhibant de la quote-part du client.

Les études canadiennes de Badgley & Smith (1979), Barer, Evans & Stoddart (1979) et Wolfson et Tuohy (1980) ont elles aussi permis de constater que la quote-part du client, si tant est qu'elle est suffisamment élevée pour influencer le patient, impose un fardeau disproportionné aux familles pauvres et a un effet défavorable sur leur état de santé. Même lorsque la loi permet l'imposition d'une quote-part du client, il semblerait que cette mesure ne concorde pas avec les principes d'égalité d'accès aux services médicaux nécessaires qui inspire les régimes canadiens d'assurance-maladie.

5.4.5 La substitution des médicaments génériques

Avant le début des années 50, les pharmaciens avaient le droit de dispenser le produit de n'importe quel fabricant pour exécuter une prescription, du moment que le produit correspondît aux ingrédients actifs spécifiés par la prescription du médecin. Cette pratique de sélection ou substitution des médicaments est restée tout à fait acceptable pendant des années pour les pharmaciens, les médecins et les fabricants, sans doute en raison du fait que la majeure part des produits de prescription étaient préparés à la pharmacie, très peu de produits de prescription étant alors fabriqués sous forme finale.

Après la Deuxième Guerre Mondiale, on a assisté à une augmentation galopante du nombre des médicaments nouveaux et spécialités. Dans le même temps, les pharmaciens ont commencé à préparer moins de médicaments sur place, et à dispenser plutôt des produits de prescription fabriqués d'avance. Les ventes de l'industrie pharmaceutique ont accusé une croissance énorme, notamment celles des fabricants de spécialités pharmaceutiques.

Cette période de croissance a également marqué le début d'un mouvement organisé de lutte contre la substitution de produits de prescription par l'industrie pharmaceutique. Pendant les années 50, essentiellement sous l'impulsion du *National Pharmaceutical Council* aux États-Unis, des pressions efficaces ont été exercées en vue faire adopter des lois interdisant la substitution des médicaments par les pharmaciens. Ces pressions ont remporté un tel succès que la plupart des États américains et la plupart des provinces canadiennes avaient, dès la fin des années 50, promulgué des lois interdisant aux pharmaciens de dispenser des produits autres que ceux spécifiés sur les prescriptions. Peu après, tous les États et provinces adoptèrent des lois semblables interdisant la substitution.

Cependant, la vogue des lois anti-substitution fut éphémère, et elles furent toutes abrogées une vingtaine d'années après leur promulgation, et avec autant de rapidité. Pendant les années 70, l'*American Pharmaceutical Association* entreprenait et organisait des efforts concertés aux États-Unis en vue de faire abroger les lois anti-substitution. Le Michigan fut le premier État à abroger ses lois anti-substitution, en 1974. Son exemple fut rapidement imité par des États dans toutes les régions des États-Unis; à la fin des années 70, quelque 40 États avaient abrogé leurs lois; en 1984, il ne restait plus en vigueur une seule loi anti-substitution, tous les États, ainsi que le District de Columbia, Guam et Porto Rico, ayant abrogé les leurs.

Les provinces canadiennes ont abrogé leurs lois anti-substitution avec une rapidité encore plus grande; à partir de 1962, elles ont toutes abrogé leurs lois restrictives afin de permettre la substitution des produits (cf. Eastman, 1985, pp 396-397).

Le Centre national de recherche sur les services de santé et d'évaluation des techniques de soins (*National Center for Health Services Research and Health Care Technology Assessment*) du Département américain de la Santé vient de publier une étude très complète sur les effets des lois actuelles régissant la substitution des produits pharmaceutiques (Goldberg et al, 1986). Cette monographie décrit et analyse le contexte dans lequel s'appliquent les lois relatives à la substitution des médicaments, et examine en détail les recherches et les conclusions de diverses études sur les effets de ces lois. Ce rapport recense plusieurs certaines d'études menées entre 1974 et 1984.

La monographie présente, sous dix rubriques principales, une évaluation de la portée de nos connaissances sur divers aspects de la substitution des médicaments, ainsi que du degré de confiance que l'on peut accorder aux résultats. Voici les grands thèmes retenus :

a) les attitudes des consommateurs, des médecins et des pharmaciens, et leur connaissance et leur compréhension des lois régissant la substitution des médicaments;

b) les changements intervenus au sein de l'industrie pharmaceutique en raison des lois régissant la substitution des médicaments;

c) l'influence des lois régissant la substitution des médicaments sur les caractéristiques des prescriptions;

d) les caractéristiques des prescriptions faisant l'objet de substitution dans la pratique;

e) les caractéristiques des pharmacies et des pharmaciens par rapport à la substitution des médicaments;

f) les caractéristiques des médecins par rapport à la substitution des médicaments;

g) l'influence de la substitution des médicaments sur les méthodes de paiement;

h) l'influence de la substitution des médicaments sur la qualité des soins;

i) les économies entraînées par la substitution des médicaments;

j) les dispositions des lois des États relatives à la substitution des médicaments.

Le dernier chapitre de la monographie traite des incidences de l'état actuel de nos connaissances pour les politiques et les recherches, et des orientations pour l'avenir. Ce chapitre présente les mesures de politique et de recherche nécessaires, dans quatre grands domaines : a) les facteurs incitatifs au sein de l'industrie pharmaceutique; b) l'amélioration des connaissances du consommateur; c) la modification du comportement de prescription des médecins; et d) la modification du comportement de dispensation des pharmaciens.

5.5 Les effets du milieu sur l'usage : la publicité (cf. 6.3.3)

On s'est beaucoup préoccupé de savoir si la publicité, et notamment la publicité écrite dans les revues médicales, a un effet important sur les tendances de prescription des médecins. Smith (1983), de l'Université du Mississippi, a examiné les arguments avancés sur ce sujet.

Examinant les liens entre la publicité et les questions médicales, Smith évoque le spectre d'un rapport de cause à effet entre la publicité et les prescriptions inopportunes (trop ou trop peu de médicaments, ou un médicament impropre). Recensant l'ensemble de la littérature (Smith [1977]; Hornbrook [1978]; Walton [1980] et Chapman [1979]), il conclut que «au vu des données publiées, il ne semble nullement démontré que la publicité dans les revues ait un effet considérable — positif ou négatif — sur les prescriptions.» Smith concède cependant que la

littérature ne prend évidemment pas en compte les données que les fabricants de produits pharmaceutiques ne publient pas, et qui vont peut-être à l'encontre des données publiées.

Cet examen de la publicité et de ses effets mène l'auteur à aborder certaines questions à caractère économique et social, notamment : a) les sommes consacrées à la publicité; b) le coût du temps consacré par les médecins à des activités de recherche d'information pour le compte des patients; c) le coût de la diffusion des innovations pharmaceutiques; et d) le coût de l'acquisition de connaissances nouvelles.

L'auteur soulève et traite de plusieurs effets latents de la publicité. Tout d'abord, les médecins éprouvent de la difficulté, lorsqu'ils déclarent que les revues médicales constituent pour eux une source importante de connaissances pharmacologiques, à distinguer les informations qu'ils ont tirées des publicités de celles qu'ils ont trouvées dans les articles. Certains soutiennent que le contenu des publicités présente un caractère sexiste : par exemple, beaucoup de publicités étalent des photos de femmes censément malades ou perturbées, laissant entendre que les femmes sont non seulement le sexe faible, mais encore le sexe malade. Smith évoque également la possibilité d'une influence de la publicité non seulement sur la promotion des produits proprement dits, mais encore sur le diagnostic des maladies.

L'auteur présente également les recherches entreprises par son groupe à l'Université du Mississippi, et qui portent sur une vaste gamme de questions, y compris : l'emploi de l'humour (portant sur les médecins ou sur les médicaments); le traitement des Noirs dans la publicité écrite; l'emploi du sexe à titre d'attrait dominant des publicités; le traitement des personnes âgées qui tend à confirmer les stéréotypes du vieillissement; le traitement des problèmes d'anxiété, de psychose et de dépression dans les publicités de médicaments.

Smith défend les annonceurs contre certaines critiques, notamment contre certaines propositions d'interdiction de toute publicité. Il conclut en résumant l'état réel de nos connaissances sur les effets de la publicité :

a) on consacre des sommes considérables aux publicités dans les revues;
b) une proportion indéterminée de ces sommes permet de fournir aux médecins des informations nécessaires, provenant à la fois des revues financées par la publicité et des publicités elles-mêmes;

c) il faut que quelqu'un défraie le coût de la publicité, que ce soit le patient ou un tiers quelconque;

d) nul n'a tenté une analyse objective des coûts/avantages des dépenses évoquées plus haut; une telle analyse est sans doute impossible à mener à bien;

e) ces publicités ont un effet de rappel plutôt que de persuasion; cependant, elles doivent jouer un rôle supplémentaire dans le milieu de la promotion des médicaments et de l'information pharmacologique;

f) les publicités mettent parfois en scène des patients qui ne ressemblent pas à ceux que l'on rencontre dans la pratique (ceci peut ou non être à l'avantage de l'annonceur);

g) les publicités sont parfois mensongères ou trompeuses (comme le prouvent les poursuites intentées par la FDA [*Food and Drug Administration*] aux États-Unis);

h) hormis quelques réformes mineures de la réglementation, toutes modifications de la nature et de l'étendue des publicités dans les revues doivent procéder d'une grande réforme des principes régissant le rôle et la portée de la promotion des produits pharmaceutiques. De tels changements (s'ils sont effectivement nécessaires) doivent être fondés sur des études scientifiques rigoureuses.

6. L'INFLUENCE D'INTERVENTIONS SPÉCIFIQUES SUR L'USAGE DES MÉDICAMENTS

6.1 Les restrictions en milieu hospitalier

Il est prouvé (cf. tableau 3) qu'il possible de réduire le coût des médicaments grâce à une vaste gamme de mesures de réglementation et de restriction à l'échelon local. La plupart des articles relatifs à ces mesures sont rédigés par des pharmaciens; il n'est donc pas surprenant de constater que ces mesures ont pour objectif premier le contrôle des coûts et la gestion dans les règles de l'art pharmaceutique. La quasi-totalité de la littérature relative à ce thème décrit des systèmes mis en place dans des milieux hospitaliers urbains ou dans des hôpitaux à régie commune (p. ex. des hôpitaux à but lucratif). Cependant, ce genre de stratégie a également été mis en œuvre avec succès dans des hôpitaux communautaires et dans des cabinets de médecine communautaire. Ces mesures varient quant à leur efficacité, leur acceptabilité, leur coût, et la facilité de leur mise en œuvre.

Malheureusement, les communications décrivant des mesures ne présentent pas d'analyse structurée et complète de leur coût : par exemple, les auteurs d'articles traitant de programmes exigeant des conseils ou consultations sur les maladies infectieuses ne parlent jamais des honoraires des médecins consultants. Cependant, puisque les économies sont très importantes (p. ex. jusqu'à 25 % du budget pharmaceutique), il ne fait aucun dôute que les écônomies nettes réalisées soient substantielles.

Voici plusieurs caractéristiques de ces mesures:

a) les mesures de restriction sont fondées sur les hypothèses suivantes : la qualité des soins aux patients est améliorée ou du moins inchangée; il est possible de prendre des décisions rationnelles sur la substitution et l'élimination de médicaments, grâce à la recension de la littérature et aux conseils de médecins;

b) c'est dans les hôpitaux qu'il est le plus facile de mettre en œuvre des mesures de réglementation et de restriction;

c) un système de formulaire (cf. 6.5);

d) un personnel de pharmacie ayant reçu une formation clinique;

e) il faut assurer une formation appropriée du personnel de pharmacie, qui joue un rôle d'initiative et d'innovation dans ce domaine;

f) certains programmes ciblent des médicaments particulièrement coûteux ou (et) toxiques : aminosides, céphalosporines, benzodiazépines, nutrition parentérale, antibiotiques prophylactiques, antibiotiques polyvalents, composants du sang, antihistaminiques anti-H2, propoxyphène (on s'est assez peu occupé jusqu'ici des médicaments psychotropes);

g) l'explication des mesures administratives et la proposition de solutions thérapeutiques de rechange (de tels programmes ne constituent pas une formation primaire, car les mesures de formation ne sont pas efficaces isolément);

h) un processus décisionnel multilatéral à l'appui du Comité de pharmacie et de thérapeutique et de responsables administratifs principaux (p. ex. directeur médical);

i) des mesures de restriction arbitraires qui font naître le ressentiment; pour éviter ce résultat, il faut mettre sur pied un programme de sensibilisation, ainsi qu'une solution de rechange en vertu de laquelle on peut toujours se procurer tous les médicaments dans le cadre de quelque procédure spéciale (bien que ce genre de procédure complique l'administration, il est important de conserver la perception du libre-arbitre; les médecins y sont en effet sensibles).

Les restrictions de formulaires ou autres, malgré qu'elles soient efficaces pour réduire l'usage des médicaments, peuvent déclencher des changements compensatoires dans les tendances de prescription. Par exemple, si l'on restreint la prescription du diazépam, on peut susciter un usage accru de chlordiazépoxyde et d'oxazépam; si l'on restreint la prescription du propoxyphène, on peut constater un accroissement de l'usage des associations analgésiques contenant de la codéine (Shenfield et al, 1980). Quant au choix des médicaments devant être remplacés, il convient de les comparer aux solutions de rechange possible quant à l'efficacité, à l'innocuité et au coût (égal, moindre ou supérieur). Les médicaments présentant une efficacité et une innocuité moindres que celles des médicaments de substitution, ou d'un coût supérieur, sont particulièrement intéressants à remplacer.

Certaines substitutions s'avèrent inutiles du point de vue de la qualité des soins, il s'agit par exemple de la substitution d'un médicament à un autre, à efficacité, innocuité et coût égaux, comme pour le remplacement du diazépam par le chlordiazépoxyde (Huber, 1982). Cependant, les médicaments toxiques valent un examen sérieux : codéine (Shenfield et al, 1980) et aminosides (Reilly et al, 1978). Dans la plupart des cas, les substitutions sont préparées avec soin, à l'issue d'un examen approfondi permettant de repérer un autre médicament, d'efficacité égale, moins coûteux, et de toxicité non supérieure, voire parfois inférieure (Katz, 1978 et Craig, 1978), comme c'est le cas pour la substitution de la céphapirine à la céfazoline. Les changements compensatoires décrits plus hauts exigent l'inclusion, dans tout système de contrôle de l'usage des médicaments, de médicaments de réserve, membres de chaque catégorie thérapeutique; ceci permet de déceler les changements d'usage après l'application de mesures de restriction.

TABLEAU 3 : MESURES POSSIBLES DE RESTRICTIONS PHARMACEUTIQUES EN MILIEU HOSPITALIER

1. EXIGENCE DE CONTRESIGNATURE (p. ex. directeur médical, maladies infectieuses, comité de pharmacie et de thérapeutique du service)
2. EXIGENCE DE JUSTIFICATION DES COMMANDES
3. ÉLIMINATION DE MÉDICAMENTS DU FORMULAIRE
4. RÉDUCTION DU FORMULAIRE
5. SUBSTITUTIONS DE MÉDICAMENTS AU FORMULAIRE
6. RESTRICTION DE L'USAGE À CERTAINS MÉDECINS OU SERVICES
7. EXIGENCE DE L'APPROBATION DES AJOUTS PAR UN CONSULTANT, PREUVES À L'APPUI
8. EXIGENCE DE CONSULTATION (p. ex. maladies infectieuses, pharmacie)
9. DIRECTIVES D'USAGE RAPPROCHÉES DU PROCESSUS DE VÉRIFICATION
10. VÉRIFICATION DE L'USAGE FINAL
11. RESTRICTION DE LA DURÉE DES PRESCRIPTIONS - ANNULATION AUTOMATIQUE
12. EXIGENCE DE RENOUVELLEMENT À INTERVALLES FIXES
13. EXIGENCE DE CONSENTEMENT DU PATIENT
14. RAPPORTS HEBDOMADAIRES SUR LES TENDANCES D'USAGE
15. EXIGENCE D'EXAMEN PAR LE COMITÉ DE PHARMACIE ET DE THÉRAPEUTIQUE
16. CONTRÔLE DES RAPPORTS DE LABORATOIRE (p. ex. antibiogramme)
17. RÉDUCTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUEMENT ÉQUIVALENTS
18. EXAMEN DE L'USAGE DES MÉDICAMENTS
19. SENSIBILISATION DES MÉDECINS AU CONTRÔLE DES COÛTS

6.2 Les organismes prestateurs

Le type et la méthode de paiement des médicaments constituent l'une des principales influences sur l'usage des médicaments, affectant aussi bien la quantité prescrite et les tendances de prescription que le comportement des patients.

Les modalités de paiement des produits de prescription médicale ont connu un cheminement analogue à celui d'autres éléments des coûts de soins, tels que les coûts d'hospitalisation et des services des médecins. Au premier stade, ces coûts incombaient directement au patient ou à sa famille, qui devaient les acquitter directement, de leur poche. Plus tard, et notamment après la Deuxième Guerre mondiale, on a commencé à étaler le coût de ces services sur des groupes de patients ou de patients en puissance, dans le cadre de programmes d'assurance ou de soins prépayés. Ces programmes appartenaient généralement au secteur privé (Croix bleue, Green

Shield). Plus tard encore, ces régimes d'assurance ou de soins prépayés ont été incorporés dans des régimes publics tels que le régime national d'assurance-maladie canadien, les programmes *Medicare* et *Medicaid* américains, le *National Health Service* britannique, et d'autres régimes publics analogues dans le monde entier.

De cette façon, bien que chaque patient doive toujours supporter un certain coût (parfois très lourd), une proportion croissante du coût total a été reprise par des régimes tiers, soit privés soit publics.

La différence entre les paiements directs et les paiements de tiers dépend essentiellement du type de service en cause. Au Canada, par exemple, les coûts de services hospitaliers et médicaux sont en grande partie défrayés par des programmes d'assurance, lesquels sont presqu'exclusivement publics. Ce schéma prévaut également en Grande-Bretagne et dans nombre de pays européens, y compris les pays communistes. Les États-Unis sont le seul pays où le secteur privé joue un rôle prépondérant : en effet, ce sont des compagnies d'assurances privées ou des régimes à but non lucratif (Croix bleue, Green Shield) qui se chargent de la majeure part des assurances-santé.

Le système d'organismes prestateurs est beaucoup moins développé dans le domaine des médicaments que dans ceux des services hospitaliers et des services médicaux. Cependant, de plus en plus de gens bénéficient d'une couverture d'assurance pour le coût des produits de prescription médicale, par le biais de programmes publics ou privés. Les programmes publics au Canada touchent essentiellement les personnes âgées, les indigents ou les indigents médicaux. Au nombre de ces programmes, on retrouve le régime de médicaments gratuits de l'Ontario, qui assure une aide considérable au paiement des produits de prescription aux assistés sociaux et aux plus de 65 ans. En outre, on trouve de plus en plus de régimes privés d'assurance pour les produits de prescription, offerts par des compagnies d'assurances privées telles que la Compagnie d'assurance-vie London Life ou des organismes sans but lucratif tels que Croix bleue et Green Shield. Les prestations que reçoivent les membres de ces régimes (lesquels sont généralement englobés dans l'ensemble des avantages sociaux offerts par chaque employeur) varient considérablement quant à leur portée et quant au degré de la couverture, allant de régimes tous risques d'assez vaste portée à des programmes exigeant des franchises et quotes-parts du client importantes.

Il est reconnu par nombre d'observateurs que l'existence et l'influence de ces régimes d'assurances par tiers affectent sensiblement le comportement des médecins, des pharmaciens et des consommateurs de produits de prescription médicale, ainsi que le coût même des médicaments, qui augmente rapidement (comme nous l'écrivions plus haut). Étant donné cet état de choses, il convient de se demander si (et si oui, à quel degré) les organismes prestateurs ont pris en compte dans leurs programmes des mesures d'économies ou de contrôle des coûts.

Les D[rs] Knapp et Palumbo, sommités dans le domaine de l'administration de pharmacie et spécialistes des régimes de médicaments assurés et prépayés, ont effectué une recension extrêmement exhaustive et pénétrante de la littérature relative à ce genre de régimes et plus particulièrement aux questions de contrôle des coûts, dans leur ouvrage Containing Costs in Third Party Drug Programs, publié en 1978. Ce livre comporte une excellente bibliographie annotée de livres et d'articles relatifs aux régimes de médicaments assurés et prépayés publiés entre 1970 et 1977. On y mentionne également certains articles classiques datant d'avant 1970, mais la majeure part des publications recensées ont paru pendant la période de huit ans étudiée.

Les résumés sont répartis en deux grands thèmes, eux-mêmes divisés en douze chapitres:

I Le contrôle des coûts : mise au point

1. le contrôle des coûts : généralités
2. le contrôle des coûts dans les régimes de médicaments
3. la situation dans les autres pays
4. la situation en milieu hospitalier

II Les méthodes de contrôle des coûts dans les régimes de médicaments pour patients externes

5. le partage des coûts par les patients
6. la dispensation directe de médicaments et la prestation directe de services de pharmacie
7. le contrôle du coût des médicaments : le programme de coût maximum admissible (*Maximum Allowable Cost* - MAC)
8. le contrôle du coût des médicaments : le choix et la substitution des produits dans le cas des sources multiples
9. le contrôle du coût des médicaments : restrictions de la propriété, négociation des prix
10. le contrôle des coûts de dispensation : remboursement des pharmaciens
11. le contrôle des prescriptions : examen de l'usage des médicaments
12. le contrôle des prescriptions : restriction des formulaires

Le fait que Knapp et Palumbo utilisent dans leur étude des données ayant directement trait aux programmes d'assurance-médicaments au Canada, au Royaume-Uni, en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Allemagne de l'Ouest, en Norvège, en Suède, en France, aux Pays-Bas, en Belgique, en Italie et en Union Soviétique rend celle-ci particulièrement pertinente à la

(comme d'ailleurs des autres chapitres du livre) sont présentées sous forme de résumés et non pas de critiques de chaque publication recensée. Le lecteur ne bénéficie donc pas des idées et jugements de ces deux grands spécialistes sur la littérature. Il est tout aussi malheureux que la recension s'arrête à l'année 1977, car beaucoup de choses ont été écrites et publiées depuis lors.

Heureusement, l'*American Pharmaceutical Association* a récemment publié un rapport sur les régimes de produits de prescription médicale assurés et prépayés (Abood, 1984). Le rapport préparé par la Commission sur les régimes assurés de l'APhA comprenait une série de documents de travail préparés par des experts en la matière et révisés par des membres de la Commission et des groupes de révision constitués de pharmaciens praticiens expérimentés. Voici les rapports commandés par l'APhA à ses consultants experts, avec le nom de leurs auteurs:

a) *Legal Issues Pertaining to Third Party Pharmacy Services Programs* (Les questions juridiques soulevées par les régimes de services de pharmacie assurés et prépayés) par Richard R. Abood;

b) *Structuring Drug Benefits* (L'établissement d'une structure de régime de médicaments) par Vincent Gardner;

c) *Pharmacy Compensation and Reimbursement* (Le dédommagement et le remboursement des pharmacies) par Stephen W. Schondelmeyer;

d) *Cost Containment* (Le contrôle des coûts) par James W. Richards;

e) *Drug Utilization Review : A Component of Drug Quality Assurance* (L'examen de l'usage des médicaments, élément de l'assurance de la qualité des médicaments) par Duane M. Kirking;

f) *Forecasting the Future* (Prévoir l'avenir) par William H. Campbell;

g) *Public Relations and Education* (Les relations publiques et la sensibilisation) par Albert I. Wertheimer et Ronald S. Hadsall.

Les documents de travail commandés devaient inclure une recension exhaustive de toute la littérature sur les régimes assurés (documents publiés ou non) pertinente aux thèmes attribués.

Les chapitres «L'établissement d'une structure de régime de médicaments», «Le dédommagement et le remboursement des pharmacies» et «Le contrôle des coûts» du nouveau rapport sont particulièrement importants pour l'examen des régimes de médicaments assurés ou prépayés.

6.2.1 L'établissement d'une structure de régime de médicaments

6.2.1.1 Les régimes privés

Ce chapitre retrace le développement des régimes de médicaments privés et publics, en commençant avec la mise sur pied du régime California Pharmaceutical Services Inc., patronné par la *California Pharmacists Association* et conçu en grande partie selon le modèle du régime Green Shield, de Windsor (Ontario). Il s'agissait là du premier régime de médicaments prépayés aux États-Unis. Les services rendus dans le cadre de ce régime le sont généralement par l'intermédiaire de pharmacies locales, qui passent contrat avec les régimes d'assurance et qui facturent les services rendus directement aux régimes. Cependant, les bénéficiaires du régime peuvent faire exécuter des prescriptions dans des pharmacies non contractuelles et facturer directement le régime d'assurance. Les produits de prescription médicale sont également assurés dans le cadre de la plupart des programmes d'assurance médicale. Le patient paie la pharmacie pour exécuter la prescription, présente une demande à l'assureur et est remboursé par ce dernier, déduction faite de toute franchise ou quote-part éventuelle.

Les tendances actuelles en matière de financement des structures de soins entraînent des changements dans les méthodes traditionnelles de prestation des soins, y compris la prescription des médicaments. Certains employeurs offrent désormais des services de commande postale. Le développement des organisations d'entretien de la santé, des organisations de prestations préférentielles, et d'autres nouveaux types d'organisations, ont influencé le coût et les tendances de prestation des services de soins en général et des produits de prescription en particulier.

6.2.1.2 Les régimes publics

Les produits de prescription sont assurés depuis longtemps dans le cadre d'une vaste gamme de régimes publics. Autrefois, les médicaments étaient dispensés dans des cliniques et hôpitaux de comté, des hôpitaux et cliniques de la fonction publique américaine, des hôpitaux et cliniques militaires, et les établissements de la *Veterans' Administration*.

Depuis la Deuxième Guerre Mondiale, le régime américain a élargi les avantages au-delà des services fournis directement dans les établissements de la VA; les prescriptions exécutées dans les pharmacies communautaires sont désormais également remboursées. Les bénéficiaires du régime de l'OCHAMPUS (*Office of the Civilian Health and Medical Program of the Uniformed Services* - Régime sanitaire et médical civil interarmes) reçoivent également des produits de prescription assurés. Depuis 1965, les produits de prescription assurés sont également fournis en vertu du programme Medicaid pour les indigents et indigents médicaux.

Il existe des différences importantes entre les divers régimes, privés et publics, quant à la portée des prestations, aux méthodes de souscription, aux structures administratives et aux procédures de paiement. Ceci reflète la diversité qui caractérise les régimes d'assurance pour les services hospitaliers et de médecins actuellement en usage aux États-Unis.

6.2.1.3 Les innovations

L'ouvrage note un certain nombre d'innovations au sein des régimes privés et publics :

a) L'examen de l'usage des médicaments : on estime qu'un bon système d'examen de l'usage des médicaments produit un rapport positif des coûts-avantages et est avantageux pour les régimes de médicaments.

b) La sélection accrue des produits pharmaceutiques : dans le but de réaliser des économies en utilisant des produits génériques équivalents moins coûteux, on a utilisé deux méthodes. La première consiste à grever les prestations d'un plafond de coût maximum admissible (MAC); cette mesure a été incorporée dans un faible nombre de régimes publics et privés seulement. La seconde méthode consiste à utiliser des incitatifs spécifiques pour encourager la sélection des produits pharmaceutiques, tels que des honoraires professionnels variables, le partage des économies, et d'autres incitatifs analogues.

c) Le contrôle par les formulaires : on estime de plus en plus que les formulaires ont donné de bons résultats au sein des établissements pour le contrôle des stocks et des coûts de médicaments, et qu'il convient d'élargir l'application de ce mécanisme au-delà des établissements (les organisations d'entretien de la santé et autres systèmes organisés ont fait des progrès dans ce sens).

d) Les achats groupés : les achats groupés se sont avérés efficaces en milieu d'établissement. On parle depuis plusieurs années d'utiliser ce concept hors des établissements pour réaliser des économies. Ce concept est difficile à appliquer; néanmoins, plusieurs organisations de pharmacie, aux niveaux local et des États, ont établi des plans d'achats groupés afin de rester concurrentiels sur le marché des régimes de médicaments.

e) La substitution au sein d'une catégorie thérapeutique : il s'agit de dispenser des produits moins coûteux que les produits prescrits, dans la même catégorie thérapeutique. Ce concept est à l'étude au sein des administrations de régimes; il reste cependant des obstacles juridiques à sa mise en œuvre. Il semblerait cependant que ce genre de substitution soit pratiqué aujourd'hui, surtout lorsque les médecins et les pharmaciens se mettent d'accord sur les cas où cette mesure est justifiée.

f) La prescription par les pharmaciens : certains gestionnaires de régimes d'assurance-médicaments examinent les résultats actuellement disponibles de projets de recherche dans le cadre desquels on a habilité des professionnels non médecins (pharmaciens, infirmières spécialistes) à délivrer des prescriptions, dans certaines limites. Nombreux sont ceux qui estiment que cette possibilité constitue une méthode viable de contrôler les coûts globaux des soins en réduisant le nombre de visites chez le médecin et en accroissant l'observance des instructions d'administration. Il reste de nombreux obstacles juridiques et professionnels à surmonter, mais il est possible que dans des conditions bien contrôlées, certains régimes (notamment les organisations d'entretien de la santé) mettent ce système à l'essai prochainement.

6.2.1.4 Commentaire

L'évolution des régimes de médicaments, qui dure depuis vingt ans, se poursuit à une cadence accélérée, reflétant le rythme des changements que subissent tous les domaines du financement des soins. Les pharmacies devront remanier leurs modes traditionnels d'exploitation pour survivre. Les fabricants et grossistes de produits pharmaceutiques devront également évoluer. Afin de maîtriser l'inflation des services de santé et de leur coût depuis vingt ans, les entreprises et les gouvernements modifient les modalités de paiement et de prestation des services par les régimes d'assurance et de prépaiement (cf. 6.2). Au nombre des nouvelles méthodes de prestation, on compte les organisations d'entretien de la santé, les organisations de prestations préférentielles, et les services de commande postale. Au nombre des nouvelles méthodes de paiement, on compte les paiements par habitant, les honoraires globaux, les taux d'escompte, et les offres de prix. Les distinctions entre les organismes de prestation et d'assurance des soins s'estompent. Les prestateurs de services pharmaceutiques modifient leurs méthodes de prestation des services afin de s'adapter aux changements sur le marché.

6.2.2 Le dédommagement et le remboursement des pharmacies (cf. 5.4.3 et 6.4)

Il existe de nombreuses méthodes de dédommagement des pharmacies pour la prestation des services ou la fourniture de produits. On les regroupe généralement en deux grandes catégories de méthodes de paiement : les paiements rétrospectifs et les paiements prospectifs. La méthode de paiements rétrospectifs correspond en général aux modes de paiement à l'acte; c'est là, depuis longtemps, la méthode la plus courante de remboursement des produits de prescription assurés (ainsi d'ailleurs que des autres services de santé). Cependant, les méthodes de paiement par habitant, qui correspondent généralement aux systèmes de

paiements prospectifs, semblent jouir d'une popularité croissante, aussi bien pour les produits de prescription assurés que pour les autres services de santé.

Il est particulièrement important de considérer l'effet des politiques de paiement sur l'usage et le coût des produits de prescription. Les politiques de paiement de divers régimes de médicaments privés et publics ont eu un certain nombre d'effets importants et souvent imprévus ou défavorables (ou les deux) : le transfert des coûts; le contrôle inefficace de l'inflation des coûts de produits pharmaceutiques; la préférence donnée à certains types de prestateurs de services pharmaceutiques; et l'incitation économique à la dispensation de médicaments inefficaces, inutiles ou inopportuns.

Chacun de ces aspects de l'usage des médicaments peut s'avérer important pour l'usage des médicaments. En particulier, le dernier effet cité ci-haut (les incitatifs à la dispensation inopportune) est sans doute le plus pertinent pour la présente recension.

Les effets des régimes de produits de prescription sur les incitatifs à prescrire et à dispenser peuvent avoir un effet négatif sur les coûts des produits pharmaceutiques en entraînant : a) la prescription ou la dispensation de médicaments inutiles, inefficaces ou inopportuns; b) la dispensation de produits coûteux plutôt que de leurs équivalents génériques moins coûteux; et c) la dispensation de produits de prescription plutôt que de médicaments en vente libre, tout aussi efficaces et moins coûteux.

6.2.3 Le contrôle des coûts

Voici les questions en jeu dans le domaine du contrôle des coûts:

a) L'encouragement, voire l'exigence, de la sélection des produits pharmaceutiques.

b) Le remboursement à concurrence d'un coût maximum admissible (MAC). Ce concept a été largement appliqué dans les régimes publics, et depuis peu, dans certains régimes privés.

c) Certains régimes ont tenté de contrôler les coûts en limitant le remboursement au «coût réel d'acquisition» de la pharmacie (*Actual Acquisition Cost* - AAC). En vertu de cette méthode, les pharmacies se voient rembourser le coût net de facturation de leurs produits (en général, on ne les oblige pas à déduire les escomptes pour paiement au comptant de l'AAC; cette tolérance est parfois assujettie à un plafond de 2 % d'escompte). Les pharmacies ont droit au remboursement de leur AAC, que celui-ci soit faible ou élevé par rapport à ceux des autres pharmacies.

d) Il existe une autre méthode de paiement, fondée sur le «coût d'acquisition estimatif» (*Estimated Acquisition Cost* - EAC), et en vertu de laquelle certains régimes de remboursement se sont efforcés de contrôler le coût des produits pharmaceutiques en limitant le remboursement à un prix «raisonnable» estimé d'achat du produit. Ce montant est généralement fixé à un niveau se situant entre le «prix de gros moyen» (*Average Wholesale Price* - AWP) et le prix de revient minimum du produit.

e) La création d'un formulaire restreint. Ce concept est décrit et traité en détail ailleurs dans le présent rapport. Il s'agit essentiellement d'un formulaire qui limite en général les produits admissibles selon des considérations thérapeutiques ou (et) de coût aux entités et produits approuvés aux fins d'inclusion dans le formulaire. Ce genre de formulaire s'est avéré être un moyen efficace de contrôle des coûts.

f) Plusieurs pharmacies ont fait des essais d'achats groupés, profitant de leur pouvoir d'achat collectif pour obtenir des prix de revient plus favorables. Ceci a permis de réduire le coût des produits pour les membres de groupes effectuant des achats groupés, ou demandant des offres d'un nombre limité de grossistes.

6.3 Les interventions touchant l'information

6.3.1 L'enseignement de la pharmacologie et de la prescription rationnelle dans les Facultés de médecine (premier cycle)

La plupart des Facultés de médecine s'attachent à inculquer aux futurs médecins des principes d'acquisition des informations, des processus décisionnels et des habitudes d'apprentissage qui leur resteront toute leur vie durant. On peut se faire une idée au moins partielle des chances qu'ont les médecins d'avoir acquis des aptitudes dans le domaine de la prescription rationnelle des médicaments en considérant l'étendue de leur formation pharmacologique et thérapeutique en Faculté, et la forme que prend cette formation. On a souvent attribué de mauvaises habitudes de prescription en grande partie à la carence de la formation pharmacologique et thérapeutique.

Les Facultés canadiennes enseignent moins la pharmacologie que les Facultés américaines (75,6 et 116,9 heures en moyenne respectivement). La plus grande partie de cet enseignement est dispensé pendant la deuxième année de programmes de 4 ans. Certaines Facultés ne dispensent aucune formation pharmacologique structurée (p. ex. McMaster, Southern Illinois); il serait toutefois erroné de croire que l'on n'y appr nd pas la pharmacologie; en effet, ces Facultés ont des programmes d'apprentissage fondés sur la solution de problèmes. Dans la plupart des Facultés, les cours magistraux restent la principale forme d'enseignement (72 %), ce qui suggère que l'on privilégie l'apprentissage passif par les étudiants et les renseignements objectifs. Le rapport GPEP (*General Professional Education of the Physicians for the Twenty-*

first Century - La formation professionnelle générale des médecins pour le vingt et unième siècle) publié en 1984 par l'Association américaine des Facultés de médecine, recommande fortement une réduction importante de cette forme d'enseignement. Les séances en laboratoire ne constituent qu'une très faible part de l'enseignement; on a d'ailleurs constaté une réduction progressive de cette forme d'enseignement depuis dix ans. Une récente enquête menée auprès de toutes les Facultés de médecine nord-américaines indiquait que seulement 14 % donnaient des cours obligatoires de pharmacologie clinique.

En 1980, l'*Association for Medical School Pharmacology* (Association de promotion de la pharmacologie dans les Facultés de médecine) a mené une étude auprès de 110 Facultés de médecine aux États-Unis au sujet de la pharmacologie clinique; 81 Facultés ont répondu, soit 73,6 % (Fisher et al, 1980). Sur les 81 répondants, 36 (44,4 %) ont identifié la pharmacologie clinique comme constituant une entité d'enseignement distincte (obligatoire ou facultative) durant la troisième ou la quatrième année du programme d'études. Les sujets cités portaient sur les principes de pharmacologie et de thérapeutiques spécifiques et généraux.

En 1985, une enquête a été effectuée auprès de 127 Facultés de médecine aux États-Unis; 88 (69,3 %) ont répondu (Nierenberg, 1986). Toutes les Facultés donnaient un cours obligatoire de pharmacologie (96 % pendant la deuxième année). Le nombre d'heures moyen était de 114, et dans 84 % des Facultés, une partie de ces heures était consacrée à la pharmacologie clinique. Bien que seulement 14 % des Facultés aient donné des cours obligatoires de pharmacologie clinique, 87 % enseignaient cette matière dans le cadre d'autres cours obligatoires. En moyenne, 18,4 heures d'instruction y étaient consacrées, réparties comme suit sur les années du programme : 0,4; 10, 5; 3,1; et 3,8 heures. Sur les 18,4 heures d'instruction, 12 étaient consacrées aux cours magistraux et 6,3 aux conférences ou séminaires. Cet enseignement obligatoire était assuré par les Départements de Pharmacologie (80 %), de Médecine (7 %) et autres (14 %). L'enseignement était donné par des non médecins titulaires de doctorat (Ph.D.) (32 %), des docteurs en médecine spécialistes en pharmacologie (36 %), des docteurs en médecine appartenant à des départements cliniques (30 %), et d'autres personnes (3 %). Soixante pour cent des Facultés répondantes donnaient des cours facultatifs de pharmacologie clinique, dont le format différait sensiblement de celui des cours obligatoires : cours magistraux (24 %), stages cliniques (46 %), et autres (30 %). La durée moyenne du cours était de 55 heures ou 3,8 semaines. Le nombre moyen d'étudiants suivant ces cours était de 22 (sur une promotion moyenne de 124 étudiants).

Quatre-vingt-dix-sept pour cent des répondants appuyaient l'enseignement de ces matières. Quatre-vingt-sept pour cent des répondants estimaient que le programme d'études idéal devrait comprendre un cours obligatoire de pharmacologique clinique; cependant, 11 % seulement prévoyaient instituer un tel cours. Voici la distribution des avis quant au stade du

programme auquel attribuer un tel cours : 4e année - 64 %; 3e année - 22 %; 2e année - 1 %; 1e année - 0 %. Voici les préférences en fait de format de cours : cours magistraux - 54 %; stage clinique - 19 %; autres (p. ex. les deux) - 19 %.

Cette enquête a en outre mis en lumière un fait intéressant : aucune des réponses n'a mentionné le concept de la prescription rationnelle comme constituant un thème d'enseignement; on a plutôt cité des sujets spécifiques et le traitement de certaines catégories de maladies. Nombre de ces sujets (p. ex. les nouveaux médicaments et la pharmacovigilance) pourraient constituer des éléments de la prescription rationnelle. Ceci laisse à croire qu'il n'existe pas de conceptualisation globale des objectifs de la formation en pharmacologie clinique.

Il existe très peu de données relatives à l'enseignement de la psychopharmacologie et de la prescription rationnelle de médicaments psychotropes. L'Université de Toronto a conçu une base de données informatisée sur les programmes d'études, destinée à faciliter l'analyse et la planification des programmes d'études (Buckenham et al, 1986). Le contenu de chaque unité d'enseignement au programme d'études de médecine (p. ex. cours magistral, séminaire, séance de laboratoire) en milieu non hospitalier au cours des trois premières années reçoit un code consistant en cinq expressions clés, auxquelles s'ajoutent des codes représentant le département, le format d'enseignement, etc. Ces données sont entrées sur un IBM-XT (à disque dur de 20 mB) à l'aide du logiciel Knowledgeman II (Microsoft Systems Inc.). Ce logiciel d'application permet de repérer les doubles emplois et les corrélations. Par exemple, on peut facilement repérer le chevauchement d'unités de l'enseignement pharmacologique sur l'observance (5 heures), les récepteurs (10 heures) et les toxicomanies (10 heures). On peut également repérer l'omission — sérieuse — de la thérapeutique.

On trouve des expressions-clés de psychopharmacologie dans 78 heures d'études du programme d'études de quatre ans de l'Université de Toronto (il y a au total 146 heures appelant des mots clés de psychiatrie et 273 heures appelant des mots clés de pharmacologie). Seulement 61 % du contenu de psychiatrie et 51 % du contenu de pharmacologie du programme d'études s'inscrivent dans le cadre des cours nominalement correspondants (psychiatrie, pharmacologie). La psychopharmacologie occupe 50 % du contenu du cours de pharmacologie, 11,5 % du cours de psychiatrie, 65 % du cours de physiologie et neurologie. On constate un double emploi considérable dans les domaines de l'alcool (19 heures), de la dépression (10 heures), des récepteurs (12 heures). La thérapeutique occupe seulement 7,7 heures, qui consistent surtout en cours magistraux (63 %). Ces données indiquent que seulement 3,6 % de tout le contenu pharmacologique et psychiatrique du programme d'études concerne la psychopharmacologie. Ce chiffre semble faible au regard du degré d'usage des médicaments. Une grande partie de cet enseignement est dispensé hors des cadres traditionnels des départements, où l'enseignement didactique prédomine (Romach et al, 1986).

En outre, l'Université de Toronto donne un cours obligatoire de 20 heures, en troisième année, dans le cadre des 147 heures d'enseignement du Département de pharmacologie et des 247 heures de contenu pharmacologique structuré dans l'ensemble du programme du premier cycle. Cependant, les programmes d'études insistent fort peu sur la thérapeutique rationnelle dans ce domaine, par comparaison au contenu thérapeutique d'autres domaines d'enseignement (p. ex. la chirurgie).

On constate donc plusieurs problèmes dans la formation en pharmacologie des médecins au premier cycle, notamment :

a) l'absence d'intégration verticale et horizontale : l'enseignement pharmacologique est dispersé dans toutes les années et toutes les matières;

b) une importance excessive attachée aux cours magistraux;

c) l'absence de structures ainsi que de possibilités pour les étudiants d'acquérir, et de mettre en pratique, par le biais de problèmes, les aptitudes de solution de problèmes, de prise de décisions et d'intégration qui caractériseront leurs vies professionnelles;

d) l'absence d'apprentissage actif structuré;

e) l'absence de toute exposition clinique, dès le début du programme, aux problèmes cliniques dans le contexte de la science fondamentale, ce qui permettrait l'application et la généralisation; et

f) l'absence d'innovation dans la formation pharmacologique des médecins (on ne connaît que sept programmes d'enseignement innovateurs en Amérique du Nord).

Voici les stratégies que l'on juge susceptibles de résoudre ces problèmes, dans l'esprit du rapport GPEP :

a) donner un caractère interdépartemental à la structure d'organisation chargée de la planification et de la mise en œuvre de la formation en pharmacologie;

b) réduire de moitié ou du tiers le temps consacré aux cours magistraux, dans la plupart des Facultés;

c) introduire dans le programme d'étude des éléments substantiels d'apprentissage par solution de problèmes, basés sur des études de cas, pour obtenir une augmentation nette du nombre d'heures de contenu pharmacologique;

d) faire participer les étudiants à des situations cliniques réelles, dès les débuts de leurs études médicales, en utilisant de vrais patients comme base pour les études de cas;

e) surveiller ces changements grâce à une analyse objective du contenu des programmes d'études (Buckenham et al, 1986); et

f) mettre sur pied des projets d'innovation et d'évaluation procédant de ces initiatives.

La nécessité de ces initiatives n'est plus à démontrer : étant donné la fréquence à laquelle les médecins utilisent les médicaments, est-il en effet bien raisonnable de croire que 75 heures d'enseignement structuré en pharmacologie, ainsi que quelques connaissances pratiques sur les médicaments en usage (la plupart dues au hasard) peuvent constituer une base pour le développement d'aptitudes de prescription optimale?

6.3.2 La formation médicale continue (FMC)

La présente recension ne prétend pas examiner l'efficacité de toutes les formes de formation continue dans la modification des comportements des médecins ou des issues pour les patients. Cependant, ce genre de littérature est à l'évidence pertinent, puisque la pharmacothérapeutique représente un type parmi plusieurs de mesures de traitement, dans le contexte d'un diagnostic précis, de décisions sensées et du contrôle de l'issue pour le patient. Haynes et al (1984) ont conclu que «le comportement du praticien peut être amélioré par les interventions de FMC». Ces auteurs ont observé que la probabilité d'un tel effet dépendait de l'intensité de la mesure. Des mesures simples telles que la documentation à étudier soi-même et la communication incomplète des résultats (p. ex. des critères affichés sur des tableaux) avaient des effets inégaux. On peut obtenir des effets plus uniformes et durables en mettant en œuvre des stratégies plus complexes.

On a recensé plus de 240 communications sur l'effet de la formation sur les prescriptions, et on a appliqué des normes prédéterminées afin d'évaluer leur qualité (Sellers, 1986). Des 240 articles, seuls deux (Avorn et al, 1983 et Schaffner et al, 1983) satisfaisaient aux normes méthodologiques établies par les auteurs et ont été pris en compte dans leurs conclusions. Ces normes étaient:

a) la conception - attribution aléatoire des médecins ou unités fonctionnelles de médecins au groupe faisant l'objet de l'intervention et au groupe témoin;

b) l'intervention - une description reproductible d'une intervention formative ou administrative visant à améliorer le rendement des médecins ou les issues pour les patients;

c) les sujets - définition du groupe-cible de l'expérience;

d) l'issue - évaluation de l'intervention quant à la satisfaction des apprenants, aux connaissances obtenues, à la modification du comportement, et aux aptitudes acquises, le tout évalué d'après les changements objectifs intervenus dans les connaissances, les aptitudes ou le comportement des médecins ou les issues pour les patients;

e) l'analyse des données - présentation de données suffisant à permettre la délinéation de leur importance statistique, clinique et formative, avec évaluation de 80 % des participants à l'étude au moins; et

f) l'importance de l'étude - une étude suffisamment importante.

Malheureusement, la plus grande partie des articles prétendument les meilleurs dans ce domaine portent sur des études contrôlées non aléatoires, avec des groupes témoins étudiés après coup, ou des groupes témoins qui n'avaient de toute évidence pas été comparables avant l'intervention aux groupes ayant subi l'intervention, ou encore ne trahissant aucune tentative d'assurer la comparabilité du groupe témoin. Certaines études montrent clairement d'importants effets sur le groupe témoin, indiquant que le milieu et non les mesures étudiées avaient amené les effets constatés.

Voici un résumé des faiblesses de cette littérature (faiblesses de conception, d'exécution et d'analyse) :

a) Toutes les études utilisent une forme ou une autre de vérification de pratique afin de mesurer les résultats de l'intervention plutôt que les comportements réels des praticiens et les issues pour les patients. Dans ce cas-ci, l'état indicateur correspondant à la qualité des soins est le médicament et son usage approprié (Chambers et al, 1981). Dans la plupart des cas, on ne s'est guère soucié de la mise au point des critères de l'état indicateur, de l'établissement de son échelle, de ses essais préliminaires, de sa révision, ni du contrôle de sa fiabilité et de sa validité.

b) Dans la plupart des études, les vérificateurs savent à quel groupe (intervention ou témoin) appartiennent les médecins.

c) Les issues des interventions sont uniformément définies par les différences statistiques obtenues, et non par les changements cliniquement importants constatés.

d) Les études sont d'importance trop limitée pour permettre de répondre aux questions posées.

e) La description du lieu, des médecins-cibles, des mesures et de la population de patients est extrêmement sommaire, ce qui laisse à croire que ces facteurs n'ont pas été considérés comme ayant une importance critique.

f) On constate souvent l'absence de données suffisantes pour l'analyse statistique, et on a souvent l'impression de manquer une bonne partie du déroulement de l'étude.

g) Quant au suivi, on constate une évaluation des issues chez moins de 80 % des participants.

h) On a utilisé des conceptions d'études ouvertes à contrôle rétrospectif, plutôt que des modèles avec attribution aléatoire et contrôle simultané. Ceci semble particulièrement important lorsqu'il s'agit de distinguer les effets d'une intervention formative des effets non spécifiques.

i) Le coût de l'intervention formative est rarement déterminé, tandis que l'on calcule souvent les économies permises par l'intervention et constatées par la vérification. On ne détermine pas non plus l'effet des mesures de formation sur les issues pour la santé du patient. Étant donné le coût de mesures de formation efficaces, il est nécessaire de procéder à des études de la rentabilité d'autres mesures possibles.

Les interventions de formation portent généralement sur les antibiotiques et notamment sur la céphalexine, le chloramphénicol, la clindamycine, les tétracyclines, les céphalosporines par voie orale, les antibiotiques contre les infections des voies urinaires, la gentamycine, la céfazoline, les vasodilatateurs, le propoxyphène, la cimétidine, les neuroleptiques, les combinaisons acide acétylsalicylique-acétaminophène-codéine, et les médicaments assez anciens. Il semble que les antibiotiques soient choisis en raison de la précision relative de leurs indications cliniques et de leurs essais diagnostiques, de la facilité de détection de leurs effets secondaires, de l'existence de lignes directrices en matière de thérapeutique, de leur coût et de la fréquence de leur utilisation. Ces caractéristiques facilitent la vérification par des non-cliniciens. Il est surprenant de constater l'absence d'études portant sur les médicaments psychotropes, au vu de la prévalence de leur utilisation et du danger de toxicité qu'ils posent.

Il n'existe pas de données démontrant que les bulletins d'information pharmacologique générale fréquemment distribués dans les hôpitaux communautaires modifient les pratiques de prescription (Fendler et al, 1984). En outre, les programmes spécifiques portant sur un problème possible (tels que les distributions de documents éducatifs [Berbatis et al, 1982] et les publications anti-publicitaires particulières [Avorn et Soumerai, 1983]) sont sans effet. La connaissance des prix des médicaments au sein du personnel hospitalier n'est pas accrue par la distribution d'un guide des prix (Babington et al, 1983); enfin, bien qu'un programme d'instruction avec une présentation vidéo accroisse les connaissances des médecins, l'usage des médicaments n'en est pas modifié (Neu et Howrey, 1975).

Avorn et Soumerai (1983) déclarent que six envois postaux de publications anti-publicitaires spécialement conçues, plus deux visites au cabinet pour des commentaires sur des médicaments spécifiques (les vasodilatateurs, la céphalexine, le propoxyphène) et une discussion, ont permis de réduire de 14 % les prescriptions dans le cadre du régime Medicaid pour les médicaments-cibles, réduisant le coût par médecin de 105 $ sur 9 mois. Les auteurs concluent que les économies réalisées sont supérieures au coût de l'intervention.

Schaffner et al (1983) ont démontré que la visite au cabinet d'un médecin au sujet des antibiotiques-cibles a permis de réduire le nombre de prescriptions (54 %) et le nombre de patients recevant les médicaments (44 %), tandis qu'un instructeur en pharmacologie et une brochure éducative n'ont eu aucun effet. L'intervention effectuée dans le cadre de cette étude

était nominalement brève (15 minutes); les auteurs l'avaient camouflée en la faisant patronner par l'association médicale de l'État.

Les interventions peuvent avoir des effets qui dépassent la modification de l'usage des médicaments-cibles. Par exemple, une étude menée dans un hôpital communautaire a produit une augmentation des indications valables pour l'usage des médicaments-cibles. Cependant, on a également constaté des augmentations importantes des essais microbiologiques, de la mesure des niveaux de médicaments et de l'usage de médicaments moins toxiques (Gilbert et al, 1978). De la même façon, dans une autre étude, la diminution de l'usage du propoxyphène est allée de pair avec un accroissement temporaire de l'usage de l'acide acétylsalicylique-acétaminophène (Berbatis, 1982).

Bien que l'issue de la plupart de ces études semble positive, les effets en sont généralement transitoires, avec quelques exceptions dans les cas où l'on communique aux participants, de façon concentrée, les résultats de l'intervention. Dans de tels cas, les effets peuvent être prolongés jusqu'à 9 mois (Avorn et Soumerai, 1983) ou même 2 ans (Ray et al, 1985).

Les interventions fondées sur les prescriptions réelles de médecins spécifiques semblent être efficaces. Par exemple, les prescriptions ont diminué : a) dans une étude alliant une liste de médicaments prescrits à une discussion avec un confrère médecin (Harris et al, 1984); b) lorsque l'on a demandé aux médecins de justifier leurs prescriptions à un spécialiste des maladies infectieuses (McGowan et Finland, 1974); et c) lorsque l'on a donné des avertissements aux médecins prescrivant de grandes quantités de médicaments toxicomanogènes. Ces stratégies efficaces ont en commun plusieurs éléments : vérification, scrutation et communication de réactions spécifiques à une tendance de prescription donnée.

Les médecins prescrivant le plus opportunément semblent être les plus jeunes, plus récemment diplômés, ayant subi une formation supplémentaire ou post-universitaire, qui ont des cabinets importants, achalandés, avec un nombre plus grand d'assistants auxiliaires, et qui passent moins de temps avec les patients. Ces praticiens sont plus cosmopolites, modernes, préoccupés par la qualité et les incidences psychosociales des soins médicaux; ils ont tendance à exercer en groupe. Ils consultent leurs confrères, leur adressent fréquemment leurs patients, et ont tendance à beaucoup utiliser les articles de revues pour se renseigner sur les médicaments. Les médecins prescrivant bien sont plus satisfaits de leur formation antérieure en thérapeutique. Enfin, ils critiquent l'industrie pharmaceutique et sont en faveur d'un rôle accru du gouvernement (fédéral) dans la réglementation de la qualité et du coût des médicaments.

L'opportunité des prescriptions n'est liée à aucun des facteurs suivants : a) le nombre d'années de formation post-universitaire des médecins; b) l'orientation conservatrice ou libérale; c) l'attitude envers la prévention; d) la perception de l'importance du problème des incidents pharmacothérapeutiques; et e) la situation socio-économique du patient (Stolley et al, 1972). Le nombre absolu de prescriptions délivrées par patient varie en fonction du nombre d'années de formation post-universitaire. Les résidents de médecine familiale prescrivent moins de médicaments que les membres de corps enseignants; les résidents de première année prescrivent le moins et ceux de troisième année, le plus (Jackson et al, 1985). Quant à la question du paiement, les taux de prescription sont le plus faibles lorsque le patient paie, le plus élevés lorsqu'un assureur paie, et intermédiaires pour le régime Medicaid.

Généralement parlant, les études sur les interventions sont d'assez mauvaise qualité méthodologique, à quelques exceptions près (Avorn et Soumerai, 1983 et Schaffner et al, 1983). Il ressort de ces études et de fragments complémentaires glanés dans d'autres études que l'on peut obtenir des effets durables sur les pratiques de prescription des médicaments en concevant des interventions :

a) fondées sur les tendances réelles de prescription par des médecins individuels dans le milieu de pratique (ceci exige un mécanisme de vérification);

b) ciblant les utilisateurs et les médecins prescrivant beaucoup;

c) concentrées sur des médicaments spécifiques liés au problème de l'amélioration de la qualité des soins (p. ex. les antibiotiques);

d) utilisant des documents didactiques spécialement conçus pour l'intervention (p. ex. des publications anti-publicitaires appliquant des principes comportementaux);

e) visant à communiquer individuellement les tendances d'usage des médicaments décelées, et à identifier les problèmes possibles;

f) mettant en jeu des consultations individuelles orales ou des réunions sur l'usage des médicaments.

En revanche, ni les bulletins pharmacologiques, les campagnes de sensibilisation, les conférences, les colloques, les présentations vidéo, les cassettes audio, les listes de prix, les rappels ou listes de vérification, les algorithmes décisionnels, les manuels, les directives, l'insistance sur le coût, les brochures envoyées par la poste, les publications anti-publicitaires seules n'ont d'effets durables sur la prescription des médicaments.

La littérature relative à la modificatic du comportement de prescription de médicaments n'a pas abordé les questions suivantes :

a) les interventions ont-elles un effet plus marqué sur les médecins prescrivant mal?

b) la répétition des interventions auprès des réfractaires, après un intervalle raisonnable (p. ex. 3 mois) peut-elle en améliorer l'impact?

c) les interventions modifiant la prescription d'un type de médicament peuvent-elles être généralisées pour d'autres types de médicaments?

d) quelles sont les mesures minima de vérification, d'intervention et de communication des résultats?

e) quelles sont les réactions des sous-catégories de spécialistes?

f) y a-t-il une différence entre les stagiaires de niveau post-universitaire et les médecins praticiens?

g) y a-t-il une différence entre les médecins diplômés à l'étranger et ceux diplômés au Canada?

h) les interventions sont-elles rentables?

i) y a-t-il des différences entre l'efficacité des mesures éducatives dans les hôpitaux d'enseignement et dans les autres?

6.3.3 La publicité (cf. 5.5)

On a mené de très nombreuses études sur la façon dont les médecins se renseignent sur les médicaments. Cependant, d'une étude à l'autre, on a utilisé des échantillons différents de médecins, et on a posé des questions différentes; les résultats n'en sont donc pas pleinement comparables. Certaines études se concentrent sur les attitudes relatives à la publicité par rapport à la qualité et à la précision de l'information. D'autres études ne distinguent pas les influences sur la connaissance des influences sur la prescription; ne font pas la différence entre les informations sur les nouveaux médicaments et celles sur les produits existants; ou bien ne distinguent pas les sources commerciales d'information des sources non commerciales (Bauer et al, 1966).

Une bonne partie des opinions exprimées sur la publicité de produits pharmaceutiques prend la forme d'attaques ou de critiques à l'endroit des compagnies pharmaceutiques, ou de tentatives de défendre celles-ci. La présente étude s'efforce d'éviter ces pièges et de considérer la situation du point de vue utilitaire. Autrement dit, comment les médecins se renseignent-ils sur les médicaments? Se servent-ils des publicités de médicaments, et, si oui, les trouvent-ils utiles et comment les utilisent-ils?

Pour ce qui est des nouveaux médicaments, les sources commerciales d'information (p. ex. les délégués médicaux - 68 %, les publicités dans les revues médicales - 32 %, et le publipostage - 25 %) sont plus utiles que les sources non commerciales (p. ex. les communications et articles dans les revues - 40 %, les congrès de médecins - 24 %, et les réunions et congrès de personnel - 16 %) (Gaffin et al, 1959). Les médecins apprennent l'existence de nouveaux médicaments à partir de sources commerciales (délégués médicaux - 37,7 % et publipostage - 19,2 %), mais sans exclure les autres sources. On peut donc constater que les informations sur les nouveaux médicaments proviennent quelquefois de sources commerciales, et que les sources purement scientifiques ne renseignent pas nécessairement.

Il existe des preuves considérables, dont certaines datent de plus de vingt ans, que les médecins présentent une autonomie et une diversité considérables quant à leurs sources d'informations sur la façon de prescrire. Cette diversité est attribuable au médecin, au médicament, à la gravité ou à la complexité de la maladie, et au caractère de celle-ci (aiguë ou chronique). Les préférences des médecins en matière de sources d'information peuvent avoir trait à leur rôle : si on les consulte en matière pharmacothérapeutique et qu'ils se doivent d'être bien informés, ils ont tendance à utiliser des sources non commerciales. Les sources professionnelles d'information prédominent au fur et à mesure qu'augmentent la gravité et la complexité des maladies. En revanche, lorsque le diagnostic n'est pas critique, qu'il est courant de procéder par approximation, ou que la maladie est sans gravité, on utilise souvent les sources commerciales d'information. Du point de vue de la théorie des communications, les médecins disposent d'une multiplicité de sources d'information et sélectionnent avec soin les sources auxquelles ils prêtent attention; certaines sont parfois mises de côté pendant un certain temps, puis reprises s'il y a lieu. Malheureusement, on ne sait toujours pas (puisqu'aucune étude n'a été effectuée sur ce sujet) à quel point les médecins prescrivant mal se fondent sur les publicités de médicaments plus que les médecins prescrivant bien.

L'analyse détaillée des publicités de médicaments démontre clairement qu'ils n'ont pas une fonction didactique mais une fonction d'éducation (Ingelfinger, 1972). Leur style, les points sur lesquels ils insistent, et leurs fréquentes erreurs et omissions factuelles, ainsi que leurs principes d'éducation, ne sauraient mener à une autre conclusion. Même si elles ne contenaient aucune erreur factuelle, ces publicités n'en seraient pas davantage éducatives, car c'est l'information sur l'usage des médicaments que les médecins ont besoin, et non pas de sèches données pharmacologiques ou thérapeutiques.

On peut tirer des conclusions semblables au sujet des visites des délégués médicaux. La littérature fournit plusieurs suggestions assez utiles pour le perfectionnement de la stratégie évoquée plus haut, notamment : a) une intervention ciblant des médecins ne satisfaisant pas aux critères initiaux de référence pour l'état indicateur; b) le suivi de l'état indicateur 3 à 6 mois après l'intervention, et la répétition de la même intervention, ou d'une autre, au sein d'un groupe réfractaire; et c) la répétition du processus au sein d'un groupe réfractaire.

6.3.4 Le pharmacien

Le pharmacien joue un rôle utile de ressource de consultation pour les médecins et les patients. Dans son rôle de consultation, le pharmacien est très bien placé pour accroître la prescription rationnelle des médicaments. On a démontré l'efficacité d'une intervention mettant en jeu les pharmaciens en qualité d'éducateurs directs des médecins (Avorn et Soumerai, 1983), ainsi le succès des pharmaciens dans le rôle de cliniciens (Lee, 1979) (cf. 5.2.1). Les pharmaciens disposent en outre d'une influence possible en tant que conseillers des patients. On a suggéré que les pharmaciens n'influencent pas le comportement de prescription autant qu'ils pourraient le faire (Knapp et al, 1978). Il semblerait donc qu'une formation des pharmaciens en vue de ces rôles pourrait accroître leur influence et s'avérer une stratégie d'intervention utile, permettant d'arriver à une utilisation rationnelle des médicaments.

6.3.5 Le patient

Les pharmaciens utilisent plusieurs méthodes pour l'éducation des patients, surtout verbales et écrites. La communication verbale intervient au moment de la dispensation des médicaments; elle vise à améliorer l'observance des prescriptions en fournissant des informations sur l'usage correct et intelligent des médicaments. Cette forme de dissémination d'informations a pris le nom de consultation aux patients; elle joue un rôle de plus en plus important dans le processus de dispensation.

La communication écrite vise le même but, mais a en outre l'avantage d'accompagner le médicament et donc d'être consultée plusieurs fois. Au nombre des méthodes utilisées dans la pratique, on compte les notices de renseignements (*Patient Package Insert* - PPI), les notices complémentaires de renseignements pharmaceutiques (*Supplemental Information on Medication* - SIMS), les notices de prescription (*Prescription Advisory Leaflets* - PAL), et les étiquettes auxiliaires d'information ou de mise en garde. Les recherches ont montré que la bonne éducation du patient exige une combinaison de communication verbale et de communication écrite.

Les associations de consommateurs et la presse non scientifique ont tenté d'informer les consommateurs sur les avantages financiers de l'usage des médicaments génériques. Il semble que l'on obtienne davantage de succès lorsque le consommateur est responsable du coût de ses médicaments, plutôt que de les recevoir à titre de prestation dans le cadre d'un régime d'assurance.

6.4 Les mécanismes de paiement des services pharmaceutiques (cf. 5.4.3)

Les pharmaciens doivent depuis toujours faire face à un dilemme dans l'évaluation de la valeur de leurs services. Ceci est toujours le cas, parce qu'ils fournissent simultanément un produit et un service. Jusqu'à il y a peu, les pharmaciens n'ont pas été en mesure de distinguer ces éléments afin d'en discerner le coût respectif.

Autrefois comme aujourd'hui, les pharmaciens étaient à la fois commerçants (fournissant un produit), et professionnels (fournissant des services). Ils recouvraient leurs frais en ajoutant une marge basée sur le coût du produit. Si cette marge était suffisante, le pharmacien rentrait dans ses frais généraux et de service (personnel), et réalisait un bénéfice. Cette méthode d'établissement des prix ne permet cependant pas de distinguer le rôle commerçant du rôle professionnel des pharmaciens. En outre, cette méthode exige des marges différentes en fonction du prix des médicaments prescrits. Il faut prendre garde à éviter que les pharmaciens ne soient considérés comme des exploiteurs. Cette méthode est également désavantageuse lorsque la prescription spécifie une quantité de médicament inférieure au contenu d'un conditionnement standard : en effet, le système de marge prévoit le recouvrement du coût de la quantité vendue; le reste est conservé en stock et entraîne des frais d'entreposage jusqu'à ce qu'il soit vendu.

Pour séparer le rôle commercial du rôle professionnel du pharmacien, on a créé un barème de prix suggérés, constitués du coût des ingrédients majoré d'honoraires de dispensation du produit au client. Il n'existait aucun moyen systématique de calculer le montant de ces honoraires; on pouvait seulement fixer ce montant relativement au coût des ingrédients et au temps estimatif consacré à la dispensation des médicaments. Ces honoraires devaient être suffisamment élevés pour défrayer les frais généraux et de personnel et assurer un bénéfice raisonnable. Certains barèmes prévoyaient donc une échelle mobile d'honoraires augmentant en fonction du coût des produits; d'autres suggéraient des honoraires forfaitaires s'ajoutant dans tous les cas.

Ce ne fut qu'à la fin des années 50 que l'on réalisa des progrès dans la séparation des deux rôles des pharmaciens et dans le paiement distinct du produit et du service. Les coûts de dispensation furent identifiés et quantifiés. Les tâches de chaque pharmacien étaient les mêmes; cependant, les coûts étaient différents parce que les frais généraux des pharmacies étaient différents.

On répartit en quatre catégories les principaux coûts de dispensation des médicaments : a) le personnel et les récipients (coûts directs); b) les frais généraux du département de pharmacie (coûts indirects); c) le produit du capital engagé dans le stock de produits de prescription (coûts aléatoires); et d) le coût de la gestion du département de pharmacie (coûts de gestion). Le coût résultant après l'addition et l'amortissement de tous ces coûts sur toutes les prescriptions exécutées représente le coût moyen d'exécution. On ajoute ce coût au coût des ingrédients pour calculer les honoraires par prescription. Ce modèle part du principe que le temps, le service, la responsabilité et la responsabilité civile sont en moyenne les mêmes pour chaque prescription. Les honoraires doivent donc être les mêmes dans tous les cas. Le seul variable est le coût de produit de chaque prescription. Le rôle commercial est donc distingué du rôle professionnel, et les honoraires ne sont plus fonction du coût du produit.

Puisque les revenus du pharmacien sont liés à la fonction d'exécution des prescriptions, il n'existe pas d'incitation à ne pas dispenser un produit. Le revenu (comme dans le concept de la rémunération à l'acte) est fonction des services effectués. Afin de séparer plus encore ces deux rôles, on a suggéré des paiements par habitant. Dans ce système, les paiements sont tarifés par habitant en fonction d'une population donnée, et payés périodiquement au pharmacien. On part ici du principe que l'on peut s'occuper d'un plus grand nombre de patients «sains» (c'est-à-dire ne recevant pas de prescriptions) que de patients recevant des prescriptions. L'encouragement à gagner des revenus plus élevés est donc lié à la prestation de soins à un nombre plus grand de clients «sains». Il faut choisir entre les coûts entraînés par des honoraires forfaitaires par client, et le coût des médicaments exigés par une population moins saine.

Bien que cette méthode de paiement des prescriptions satisfasse au principe de la séparation des rôles, elle dépend d'une prévision précise des coûts, d'un nombre suffisant de clients, et de l'état de santé d'une population définie. Cette méthode a pour but de contrôler le coût des médicaments en dissociant les revenus du pharmacien du nombre de prescriptions exécutées. Ce concept a été mis à l'essai dans le cadre de certains programmes pilotes; cependant, il n'a guère été accueilli par les pharmaciens.

6.5 L'effet des formulaires hospitaliers sur l'usage des médicaments

Le système de formulaire est une méthode en vertu de laquelle le personnel médical d'un établissement évalue et sélectionne, par l'entremise du comité de pharmacie et de thérapeutique, les entités et produits pharmaceutiques jugés les plus utiles pour les soins des patients dans un cadre donné, parmi les nombreux produits disponibles (ASHP, 1978).

Le principal produit du système de formulaire est le Formulaire hospitalier (Dinel et al, 1972), qui consiste en une compilation de produits pharmaceutiques, continuellement révisée, reflétant le jugement clinique du personnel médical à chaque moment. Il ne s'agit donc pas d'une simple liste des médicaments disponibles à la pharmacie (Dinel et al, 1972 et ASHP, 1978).

Le formulaire a trois avantages possibles : a) une pharmacothérapeutique rationnelle; b) le contrôle des coûts; et c) la sensibilisation (Hoffman, 1984). Bien que l'on connaisse depuis longtemps les avantages possibles des formulaires, on ne sait pas avec quel degré d'efficacité ces derniers ont permis d'arriver aux objectifs cités.

6.5.1 Les formulaires et la pharmacothérapeutique rationnelle

Le formulaire est destiné à améliorer la qualité de la pharmacothérapeutique en limitant les choix de prescription aux préparations pharmaceutiques dont l'innocuité et l'efficacité relatives ont été jugées supérieures à celles de produits rivaux. Plusieurs études ont démontré que le fait d'ajouter un médicament donné au formulaire hospitalier ou de l'en rayer constitue un facteur déterminant important dans son usage dans l'hôpital (Hoffman, 1984 et Abramowitz, 1984). Par exemple, l'élimination de l'HCl de propoxyphène du formulaire d'un hôpital d'enseignement a réduit son usage de 40 % à moins de 1 % (Hoffman, 1984). On a constaté le même phénomène pour d'autres médicaments (Huber et al, 1982 et Anandan, 1981). Cependant, une grande étude des formulaires dans 52 hôpitaux d'enseignement aux États-Unis a permis de constater que les formulaires de ces hôpitaux étaient constitués, selon une proportion allant de 9,3 à 69,7 %, de médicaments dont l'innocuité et l'efficacité relatives n'étaient pas conformes aux normes (Rucker et Visconti, 1978). Au nombre des raisons pour lesquelles les formulaires comportent des médicaments à l'innocuité et à l'efficacité scientifiquement douteuses, on compte surtout la carence d'aptitudes en pharmacologie et en thérapeutique comparatives chez les médecins et les pharmaciens et le fait que les résultats des examens de l'usage des médicaments ne sont pas communiqués (Rucker et Visconti, 1979).

L'ajout d'un médicament à un formulaire ou son élimination, doivent être considérés dans le contexte de tous les autres médicaments inclus dans le formulaire. Par exemple, l'usage de gentamycine a augmenté après que la céphalosporine eût été rayée d'un formulaire d'hôpital (Reilly et al, 1978). Une mesure restrictive isolée peut produire une augmentation de la prescription de médicaments parfois plus toxiques et coûteux (Plumridge et al, 1984). Pour résumer, la restriction des médicaments par un formulaire peut influencer le choix des médicaments prescrits, mais n'amène pas nécessairement une rationalisation de la thérapeutique (Harding et al, 1985).

6.5.2 Les formulaires et le contrôle des coûts

Le formulaire hospitalier est «le fondement de tout système de contrôle des coûts de médicaments» (Abramowitz, 1984). La plupart des études ont visé à contrôler l'usage des antimicrobiens, puisque ces médicaments représentent 19 % du budget pharmaceutique total (Rucker, 1982). Plusieurs études font état d'économies allant de 25 à 55 %, réalisées grâce à diverses techniques (Craig et al, 1978 et Kunin et al, 1973). Ces études ne traitent cependant pas de façon appropriée de l'effet sur les soins effectifs aux patients de l'élimination d'un antibiotique. Par exemple, aucune étude n'a examiné les issues pour les patients, ni aucune autre mesure d'amélioration de la pharmacothérapie rationnelle (Craig et al, 1978). En outre, les études de rentabilité relatives aux formulaires restrictifs ont permis de constater que la diminution du coût des médicaments allait de pair avec l'augmentation d'autres coûts connexes (Hefner, 1979). Il convient donc de mettre en œuvre avec soin les mesures de contrôle du coût des médicaments par réduction des formulaires; il faut être conscient de leurs conséquences possibles sur les soins aux patients. Cette méthode doit être considérée comme un moyen parmi plusieurs de contrôler le coût des médicaments (Hoffman, 1984 et Plumridge et al, 1984).

6.5.3 La sensibilisation

Il est essentiel de bénéficier de l'acceptation des utilisateurs au moment de la mise en œuvre d'un formulaire (Hoffman, 1984; Plumridge et al, 1984; et Harding et al, 1985). On réalise plus sûrement les changements attendus lorsque l'on bénéficie de la participation continue et active des utilisateurs et lorsque les directives ou le formulaire sont accompagnés d'informations (Harding et al, 1985). On n'arrive pas à grand-chose en communiquant simplement les directives; cette méthode a même entraîné une utilisation inopportune du formulaire (Plumridge et al, 1984). En revanche, les conférences, les contacts personnels, les réactions individualisées et les documents écrits de promotion du formulaire se sont avérés plus efficaces pour la modification des tendances en matière d'usage des médicaments (Check, 1980). Ceci laisse à croire que la communication doit être personnalisée plutôt que dictatoriale (Lamay et al, 1981).

Les formulaires hospitaliers ont pour but d'améliorer la qualité de la pharmacothérapie et, partant, des soins aux patients. Bien que certaines études arrivent à cet objectif (Hoffman, 1984; May et al, 1974; et Huber et al, 1982), d'autres échouent en raison d'une préparation et d'une mise en œuvre inadéquates (Rucker et Visconti, 1978 et Plumridge et al, 1984). Cependant, avec la mise en œuvre de programmes d'examen de l'usage des médicaments et d'autres mesures d'assurance de la qualité, les systèmes de formulaires hospitaliers ont plus de chances de réaliser leurs objectifs.

6.6 L'examen de l'usage des médicaments et les études de post-commercialisation

Stolar (1978) définissait un programme d'examen de l'usage des médicaments comme étant un système autorisé, structuré et continu pour l'amélioration de la qualité de l'usage des médicaments au sein d'une organisation de soins. Un tel système met en jeu une évaluation de l'usage des médicaments par rapport à des normes prédéterminées, des mesures visant à corriger les tendances d'usage des médicaments qui dévient de ces normes, ainsi qu'un mécanisme permettant de mesurer l'efficacité des mesures correctives.

Wardell (1978) soutient que le nombre croissant d'examens de l'usage des médicaments, aux plans national et international, attirera l'attention sur les résultats de ces études. Dans nombre de systèmes médicaux et réglementaires, ceci signifie que l'on exercera ou tentera d'exercer une forme quelconque de contrôle. Cet auteur indique qu'il existe déjà de nombreux programmes de contrôle de l'usage des médicaments thérapeutiques.

Wardell examine le but, les mécanismes, les réalisations et les incidences des programmes de contrôle de l'usage des médicaments. Il conclut que la plupart des systèmes de contrôle de l'usage ont été mis en œuvre afin de limiter les coûts de médicaments défrayés par des organismes prestateurs. Dans certains pays, ces systèmes de contrôle ont facilement accès à de grandes bases de données informatisées créées pour le remboursement et la comptabilité. Ces bases de données contiennent typiquement des informations sur chaque prescription, identifiant le type et la quantité de médicament utilisé, le médecin prescrivant, et la pharmacie dispensatrice. En outre, certains systèmes disposent de renseignements sur l'identité du patient et la raison médicale de la prescription du médicament. Ces systèmes s'adaptent facilement à la mise sur pied et à la mise en œuvre de contrôles complexes de l'usage. On peut établir des critères d'identité et de quantité des médicaments, d'états justifiant les prescriptions, de types de médecins, de pharmaciens ou (et) de patients. Le fait de ne pas satisfaire à tous ces critères peut servir de motif de refus de remboursement des coûts de prescription par l'organisme assureur. Ces systèmes permettraient donc de contrôler les modalités de remboursement du coût des médicaments.

Afin de permettre la prise de décisions bien fondées quant à la politique de contrôle d'usage, Wardell présente les suggestions suivantes :

a) Le ou les objectifs de tout projet de système de contrôle d'usage ou de tout aspect d'un tel système doivent être clairement définis. Afin de déterminer si les objectifs prévus sont atteints, il faut inclure une évaluation structurée dans la conception et la mise en œuvre du système. En particulier, il faut s'efforcer, dans le cadre de cette évaluation, de déceler et de mesurer tout effet indésirable.

b) Pour tout système visant à limiter le coût des médicaments, cette évaluation doit au moins mesurer la somme totale économisée sur le coût des médicaments, et la comparer avec le coût total de la mise sur pied, de la mise en œuvre et de l'administration du système de limitation des coûts.

c) Il faut entreprendre des analyses structurées et à plus vaste portée de la rentabilité des systèmes de contrôle de l'usage, afin d'en évaluer l'impact médical total, tel que mesuré par les taux de mortalité et de morbidité, les gains ou manques à gagner, et les coûts totaux comparatifs de toutes les formes de traitement de la maladie en question. Il faut examiner en détail les effets des mesures de contrôle de l'usage (surtout de limitation des coûts) sur la rentabilité prévue des recherches et sur la découverte et la mise au point de médicaments et d'appareils médicaux dans l'avenir.

d) Il convient d'examiner avec soin les possibilités d'amélioration de l'usage autres que la réglementation, notamment la formation médicale continue des médecins. Cependant, il convient de distinguer clairement les mesures de formation visant à la limitation des coûts de celles destinées à améliorer la qualité des prescriptions.

Strom et Melmon (1979) abordent la question de l'influence des études de post-commercialisation (*Post-Marketing Surveillance* - PMS) sur l'optimisation de la pharmacothérapeutique. Les études de post-commercialisation évaluent les incidences épidémiologiques de l'usage des médicaments et contrôlent les effets bénéfiques ou défavorables des médicaments, après leur commercialisation. Strom et Melmon soutiennent que les études de post-commercialisation, mises en œuvre systématiquement, peuvent améliorer sensiblement la pharmacothérapeutique aux États-Unis. On peut réaliser cet objectif en diffusant des informations (non disponibles ailleurs) sur l'usage et les effets des médicaments, en mettant en œuvre un processus plus efficace d'homologation des médicaments, et en sensibilisant les médecins prescripteurs. Cependant, Strom et Malmon estiment que le succès des études de post-commercialisation exigera un degré élevé de participation des médecins.

Voici les systèmes d'études de post-commercialisation les plus efficaces aux États-Unis : a) les rapports volontaires à la FDA, aux compagnies de produits pharmaceutiques, et aux revues de médecine et de pharmacologie; b) les systèmes orientés vers la recherche, tels que le *Collaborative Drug Surveillance Program* (Programme collaboratif de pharmacovigilance) de Boston, le centre pharmaco-épidémiologique des Facultés de médecine des universités de Boston, et le programme de pharmacovigilance de l'hôpital d'enseignement University of Florida - Shands; et c) les études dites de «phase 4» menées par les fabricants de produits pharmaceutiques sur certains médicaments nouveaux et exigées par la FDA comme condition de la commercialisation de la cimétidine et de la prazosine.

Les auteurs déclarent que l'effort d'études de post-commercialisation le plus efficace globalement est le système de rapports volontaires par «cartes jaunes» au Royaume-Uni. En vertu de ce système, lorsqu'un médecin soupçonne une réaction à un médicament, il soumet un bref rapport de cas sur une carte-réponse d'affaires, qu'il n'a alors qu'à plier et à envoyer directement par la poste aux représentants du *Committee on Safety of Medicines* (Comité de contrôle de l'innocuité des médicaments - CSM). Le CSM réunit les résultats de ses contrôles et en fait rapport par le biais de publications dans les revues médicales, de dépliants, et d'«alertes». Les rapports reçus par le CSM ont porté entre autres sur les contraceptifs oraux et l'embolie cruorique, le chloramphénicol et les troubles de la crase sanguine, les antiarthritiques et les troubles de la crase sanguine, les lésions hépatiques et les ulcères gastroduodénaux, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et l'hypertension, et les bronchodilatateurs en aérosol et la mort subite. On note également les effets imprévus des médicaments homologués, aussi bien les incidents (p. ex. l'hépatite avec l'INH) que les avantages (p. ex. les propriétés antiarythmiques et hypotensives du propranolol).

7. CONSTATATIONS AU SEIN DE POPULATIONS SPÉCIALES

7.1 Les personnes âgées

Les personnes âgées constituent une population particulièrement intéressante pour l'étude de l'usage des médicaments (Rapport de l'OMS, 1981). Elles représentent une proportion croissante de la population (9 %) et on leur attribue 28 % de la consommation totale de médicaments. Souvent, les personnes âgées reçoivent plus d'un médicament. Par exemple, on constate que les personnes âgées vivant au sein de la collectivité reçoivent en moyenne 3,2 médicaments (données canadiennes); que les personnes âgées en établissements de soins de longue durée reçoivent 8 médicaments (données américaines); et que celles en hôpitaux de soins aigus reçoivent 4,6 médicaments (données écossaises) (Lawson et al, 1976).

Il est typique de voir les personnes âgées soignées par des médecins plus âgés. Ces médecins, diplômés il y a assez longtemps, ont tendance à avoir de moins bonnes habitudes de prescription et assurent généralement des soins de moins bonne qualité. En outre, les patients en établissement reçoivent souvent leurs soins d'un médecin dominant responsable de l'établissement tout entier. Cette restriction du nombre de médecins limite les possibilités de scrutation et de discussion entre confrères.

Il est particulièrement préoccupant de constater le taux élevé de prescription de médicaments psychotropes (pour des affections aiguës aussi bien que chroniques) aux patients âgés en établissements et externes. Jusqu'à 43 % des patients âgés dans 173 maisons de soins infirmiers du Tennessee reçoivent un médicament antipsychotique, dont 9 % à titre chronique (Ray et al, 1980). Cette étude montre que les médecins pratiquant dans de grandes maisons de soins infirmiers prescrivaient 81 % du total des médicaments antipsychotiques. En outre, le nombre de médicaments prescrits par patient augmente de pair avec le nombre des patients en maisons de soins infirmiers dont s'occupe un médecin.

L'absorption, le métabolisme et les effets des médicaments sont souvent modifiés chez les personnes âgées (Greenblatt et al, 1982). Blazer et al (1983), étudiant le risque de toxicité des anticholinergiques, ont constaté que 21 à 32 % des résidents de maisons de soins infirmiers recevaient deux médicaments appartenant à cette catégorie ou davantage, par comparaison à 11 à 13 % seulement pour un groupe comparable de patients externes; en outre, 41 patients sur 3 462 en recevaient 5 ou plus à la fois. Cette étude révèle que les médecins n'ont pas choisi les médicaments sélectivement afin de réduire au minimum les possibilités de toxicité des anticholinergiques, et laisse à croire que les médecins sous-estiment peut-être le risque de toxicité anticholinergique.

Plusieurs études mettent en lumière un grand nombre de prescriptions dispensées au besoin (Ingran et al, 1975 et Segal et al, 1979) et les possibilités d'abus des médicaments chez les personnes âgées (Ray et al, 1980; Blazer et al, 1983; et Stults, 1982). Par exemple, les données épidémiologiques laissent soupçonner l'abus des antipsychotiques (Ray et al, 1980). On se préoccupe de plus en plus de l'usage de la digoxine chez les personnes âgées (Stults, 1982). Dans nombre de cas, en effet, l'usage de ce médicament pourrait être cliniquement injustifié. En raison des taux d'usage élevés, des modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement et d'autres facteurs de risque encore mal compris, les réactions toxiques à la digoxine chez les personnes âgées sont fréquentes.

On peut tirer plusieurs conclusions relativement à l'usage des médicaments chez les personnes âgées, notamment:

a) Il existe des preuves considérables de l'usage excessif, voire de l'abus des médicaments chez les patients âgés en établissement, souffrant d'affections chroniques. Pour y remédier efficacement, il faudrait créer systématiquement des stratégies pour les services de pharmacie à l'échelle de plusieurs établissements, instaurer des directives d'usage des médicaments, et mettre en vigueur des programmes de vérification et de sensibilisation des médecins et du personnel infirmier.

b) Il est possible, notamment en établissement, de cibler les mesures de restriction ou de sensibilisation pour influencer l'usage de médicaments à haut risque et coûteux ou les pratiques de certains médecins.

c) On pourrait identifier les tendances anormales d'usage (ce qui permettrait de prendre des décisions de ciblage) en comparant divers établissements.

d) Les vérifications d'usage des médicaments peuvent être entreprises à partir de grands cabinets de groupe au sein de la collectivité.

e) Il est essentiel de rapprocher chez les personnes âgées le diagnostic et les considérations démographiques liées à l'usage des médicaments par les patients.

f) Les personnes âgées pratiquent davantage l'auto-médication (analgésiques, vitamines, laxatifs).

g) Le vieillissement ne modifie pas en soi l'observance; cependant, la qualité des soins aux patients peut être compromise par l'affaiblissement de la mémoire et de la vue et par la difficulté d'accès à l'aide. Les conséquences d'une mauvaise communication et d'une mauvaise compréhension sont plus graves chez les personnes âgées que chez les personnes plus jeunes.

h) Tous les médicaments peuvent être dangereux. Cependant, l'âge et le nombre de médicaments utilisés sont liés aux taux d'incidents pharmacothérapeutiques (Hurwitz, 1969). Les personnes âgées sont donc particulièrement exposées. On peut attribuer jusqu'à 20 % des hospitalisations de patients âgés à de tels incidents ou à des erreurs de posologie.

Il existe des stratégies qui permettent de modifier efficacement l'usage des médicaments. Les principes de la pharmacothérapeutique sont les mêmes chez les personnes âgées qu'au sein des autres populations de patients. En milieu hospitalier, on a démontré l'efficacité d'une combinaison d'interventions de restriction et de sensibilisation pour la modification de l'usage des médicaments. Par exemple, on a mené un programme d'examen de l'usage des laxatifs dans un grand hôpital de soins de longue durée (Elzarian, 1979). On a repéré les problèmes d'usage, puis effectué une intervention mettant en jeu diverses méthodes de sensibilisation des médecins et du personnel infirmier. On a constaté une diminution de la prescription d'huile de vaseline et une diminution globale de l'usage et des coûts de laxatifs.

7.2 Les démunis

La population du Tennessee était estimée à 4 129 000 habitants en juillet 1974. Pendant ce mois, 317 943 personnes étaient admissibles à recevoir des prestations en vertu du régime Médicaid; des remboursements ont été effectués pour 102 611 prestataires (Ray et al, 1976). Pendant ce même mois, le programme Medicaid a remboursé 200 893 prescriptions de produits de prescription médicale, y compris 16 896 prescriptions d'antibiotiques. Les antibiotiques se classaient en troisième place parmi les catégories de médicaments utilisés (après les médicaments cardiovasculaires et hypotenseurs, et les tranquillisants) et représentaient 8,4 % de tous les remboursements de produits de prescription médicale.

L'âge, le sexe et la répartition raciale des patients externes recevant des prescriptions de chloramphénicol reflétaient la composition de la population d'assurés du Medicaid. Quatre-vingt-deux pour cent des patients étaient âgés de 18 ans ou plus, 71 % étaient des femmes, et 79 % étaient Blancs. La distribution de patients selon le nombre de prescriptions accusait une distorsion frappante. Bien que 65 % des patients externes ayant reçu du chloramphénicol n'aient reçu qu'une prescription, sept personnes en ont reçu dix ou plus. Quelques patients ont été exposés à de grandes quantités de chloramphénicol; deux patients adultes en ont même reçu plus de 250 grammes.

Treize pour cent de tous les médecins de famille prescrivaient du chloramphénicol; ce taux grimpait à 21 % chez les médecins de famille en milieu rural. On a remarqué chez les spécialistes en milieu rural un accroissement de la prescription du chloramphénicol. Dans une étude distincte, on a noté que les médecins prescrivant le plus souvent étaient caractérisés par un éloignement relatif des ressources de consultation.

Le nombre total des enfants de moins de huit ans au Tennessee est évalué à 550 000 au 1er juillet 1974. Pendant les deux années qu'a duré l'étude, 58 639 enfants de moins de huit ans (soit environ 10 % des enfants de ce groupe dans l'État) ont reçu 334 128 prescriptions dans le cadre du régime Medicaid (Ray et al, 1977). Les antimicrobiens constituaient la première catégorie de médicaments prescrits (134 126 prescriptions, soit 39 %). Les tétracyclines se classaient en cinquième place parmi les antimicrobiens quant à la fréquence de prescription (7 046 prescriptions, soit 5,3 %); elles étaient précédées par l'ampicilline (40 %), l'érythromycine (18 %) et la pénicilline (18 %). Quatre-vingt-quatre pour cent des prescriptions de tétracycline prenaient la forme de sirop pédiatrique.

Rosenberg et al (1974) ont examiné les tendances de prescription dans le cadre du programme Medicaid de la ville de New York. Ces auteurs ont analysé un échantillon de 5 271 prescriptions de produits de prescription médicale et commandes de médicaments en vente libre ayant fait l'objet de demandes de remboursement au programme Medicaid de New York. On présente en détail la répartition des médicaments par catégories. Pour faciliter les comparaisons, les auteurs ont utilisé les catégories thérapeutiques clairement définies de l'ASHP. Malgré qu'il n'existât aucune autre étude récente des tendances totales de prescription pour une population à revenus modiques, la répartition constatée correspondait essentiellement aux résultats obtenus pour les populations générales. On a cependant noté des différences dans certains domaines spécifiques, notamment la structure des soins pour les démunis de New York et le désir de réduire la prescription de produits susceptibles d'abus, pour lesquels le programme Medicaid de New York exigeait une autorisation préalable.

7.3 L'usage des médicaments chez les enfants

Les enfants sont l'une des populations intéressantes pour l'étude de l'usage des médicaments : en effet, on constate chez eux un taux apparemment élevé de maladies infectieuses et l'usage corollaire d'anti-infectieux et d'autres médicaments pour des affections qui dans bien des cas pourraient sembler mineures. Cleary (1976) a examiné les prescriptions délivrées pour des patients de moins de 15 ans par quelque 116 omnipraticiens britanniques. On a entre autres constaté que les prescriptions pour ce groupe d'âge représentaient 18 pour cent du total des produits prescrits; cependant, la proportion de ces patients par rapport au nombre total des patients examinés n'est pas mentionnée. Les 80 % de ces médicaments les plus fréquemment prescrits se répartissaient en 15 catégories thérapeutiques. Les médicaments le plus fréquemment prescrits étaient les anti-infectieux à action générale (un tiers du total), principalement les pénicillines.

Catford (1980) a examiné, dans le cadre d'une autre étude britannique, la fréquence à laquelle les médecins prescrivent inopportunément des médicaments pour les enfants. Cet auteur a scruté un échantillon aléatoire de prescriptions de 72 omnipraticiens pour y repérer les médicaments contre-indiqués chez les enfants (chloramphénicol, barbituriques, tétracycline, anorexigènes, etc.). Sur 6 331 prescriptions examinées, seulement 1 % environ pouvait être mis en cause. Cependant, Catford indique que 42 % des médecins utilisaient des médicaments que l'on juge indésirables depuis peu, tels que les produits destinés à contrôler les symptômes de la diarrhée, du vomissement et de l'énurésie. On a constaté, généralement parlant, que les médicaments jugés dangereux ou indésirables depuis longtemps n'étaient pas prescrits, que les prescriptions inopportunes étaient rares, et que la plupart des prescriptions portaient sur un seul médicament.

Sharpe et Smith (1983) ont mené une enquête sur l'usage des médicaments chez les enfants dans deux comtés du Mississippi où les familles étaient inscrites au programme d'assistance aux familles avec enfants à charge. On a effectué des entrevues dans 540 foyers contenant 1 616 enfants (dont 80,9 % étaient Noirs), âgés de quelques jours à 17 ans, la moyenne d'âge étant de 8,5 ans. Treize pour cent du nombre total d'enfants avaient pris un produit de prescription et 21,5 % avaient pris au moins un médicament en vente libre au cours des deux semaines précédentes. Plus de 75 % des prescriptions étaient nouvelles et 61,2 % étaient remboursées par le régime Medicare. Les analgésiques, les antitussifs et les médicaments pour le rhume représentaient 75 % des médicaments utilisés. Les chercheurs estimaient que ces données n'indiquaient pas un niveau élevé d'usage des médicaments au sein de cette population, car pendant la période de deux semaines étudiée, seulement un enfant sur huit avait reçu un produit de prescription et seulement un sur cinq, un médicament en vente libre.

7.3.1 L'usage des médicaments chez les nouveau-nés

Il existe également des articles traitant de l'usage des médicaments chez les nouveau-nés. L'usage des médicaments chez les nouveau-nés semble être analogue à l'usage chez les enfants plus âgés quant à l'exposition générale aux médicaments. Par exemple, Aranda et ses collaborateurs (1976) ont d'abord examiné les données sur 331 nouveau-nés admis à un service de soins intensifs pour nouveau-nés à Montréal, et ont ensuite étudié quelque 293 nouveau-nés (Aranda et al, 1982). Dans la seconde étude, on a constaté que 76,1 % des nouveau-nés recevaient de 1 à 26 médicaments, la moyenne étant de 6,19 médicaments par bébé. Les médicaments les plus couramment utilisés étaient les antibiotiques, le gluconate de calcium, le bicarbonate de sodium, le furosémide et les vitamines. Ces données sont utiles en elles-mêmes, et peuvent en outre servir à identifier les priorités de recherche pour l'avenir et

les programmes de sensibilisation à mettre en œuvre à l'intention du personnel paramédical touché par l'usage des médicaments chez les nouveau-nés.

Russel et McKenzie (1983) ont mené une enquête sur 265 centres de soins intensifs pour nouveau-nés aux États-Unis, mais n'ont reçu que 62 questionnaires, soit un taux de réponse de 23 %, représentant quelque 25 États et le District de Columbia. Ces auteurs étaient intéressés : a) à découvrir quels médicaments étaient alors utilisés dans ces centres; b) à déterminer les posologies et taux d'administration courants; c) à déterminer la fréquence des phlébites associées à l'administration intraveineuse; et d) à savoir quels médicaments étaient ajoutés aux solutions de suralimentation. Leur rapport comporte plusieurs tableaux où ils répondent à ces questions; ils suggèrent que les comités de pharmacie et de thérapeutique exigent que les posologies pour les médicaments couramment utilisés soient spécifiées dans un cahier de référence à la disposition de tous les intervenants dans ce genre de milieu.

7.3.2 Les enfants hospitalisés

Moreland et al (1978) décrivent une étude des prescriptions de médicaments à des enfants hospitalisés en Écosse. Ces auteurs ont recueilli des données pendant deux années civiles à partir d'ordonnances délivrées à presque 60 000 patients; ils ont constaté un usage plus important des antihistaminiques/sédatifs, des anticonvulsivants, et des décongestionnants/fluidifiants chez les enfants que chez les adultes. Les antimicrobiens représentaient environ un tiers du total des médicaments utilisés chez les enfants, et la moitié de tous les patients recevaient au moins un médicament appartenant à cette catégorie. Les préparations de pénicilline représentaient 65,1 % des antimicrobiens.

Stanulovic et al (1984) illustrent deux points importants dans le domaine de l'usage pédiatrique des médicaments. Ils soulèvent la question des divergences imprévues entre la thérapeutique acceptée et le comportement des médecins prescripteurs dans certains domaines de la pharmacothérapeutique des enfants. Les auteurs citent deux décès imputables à l'usage de procaïne pénicilline G. Dans un autre exemple, ils font remarquer le lien entre l'usage des antitussifs et autres médicaments dans le traitement symptomatique des maladies respiratoires chez les patients externes et hospitalisés. Chez les patients externes, la pression exercée par des attentes excessivement optimistes quant à l'issue de la thérapeutique impose un taux de prescription élevé de ces produits, par comparaison au taux chez les patients hospitalisés, dont les médecins traitants prescrivent moins souvent des antitussifs, s'y sentant moins obligés. Enfin, ils démontrent la possibilité d'une formation inadéquate à l'usage des antimicrobiens, constatant que les médecins dans les hôpitaux régionaux utilisent dix fois plus de chloramphénicol par jour-lit que leurs confrères d'un hôpital universitaire, malgré que les médecins des hôpitaux régionaux aient été formés dans des hôpitaux universitaires.

7.3.3 L'usage des médicaments dans les services d'urgence

Wingert et al (1975) examinent la qualité des prescriptions délivrés dans un service d'urgences pédiatrique. Il s'agit en réalité d'une question d'observance par les patients des instructions souvent incomplètes des médecins. Les chercheurs ont examiné 4 364 prescriptions délivrées par 18 médecins à 2 403 patients et dispensées par 9 pharmaciens sur une période de 32 jours. Seulement 5 % des 2 213 prescriptions examinées aux fins d'évaluation de la qualité étaient exemptes d'erreurs. Les autres comportaient des erreurs quelconques, ayant trait à la quantité, à la posologie, à l'intervalle ou aux heures d'administration, ou encore aux instructions. Il semblerait que la délivrance et l'exécution des prescriptions peuvent être améliorées chez les médecins et les pharmaciens, de façon à permettre au patient de prendre plus opportunément les médicaments prescrits.

Les directives visant à assurer l'innocuité et l'efficacité de l'usage des médicaments chez les enfants ne peuvent être formulées qu'en fonction de données basées sur les risques et avantages constatés dans la pratique clinique. Ce genre d'informations sur une population pédiatrique a été recueilli grâce à la collaboration du centre de pharmacologie clinique du Children's Hospital Medical Center et du centre d'épidémiologie pharmacologique du Boston University Medical Center.

Mitchell et al (1976) déclarent que la méthodologie utilisée met en jeu deux niveaux de collecte. Tout d'abord, on contrôle les effets aigus des médicaments pendant l'hospitalisation; ensuite, on «considère l'hospitalisation proprement dite comme une conséquence possible de la pharmacothérapeutique».

Les auteurs font remarquer que «les enfants présentent un risque supérieur à celui des adultes quant à la pharmacothérapeutique, car ils sont susceptibles de modifications de la croissance et du développement. Il est donc particulièrement important de pouvoir cerner les effets à long terme des médicaments utilisés chez les enfants.» On a établi les objectifs suivants pour la présentation de données pharmacologiques sur les enfants:

a) la description des tendances d'usage des médicaments;

b) la quantification et l'évaluation des incidents pharmacothérapeutiques connus;

c) la détection des effets antérieurement inconnus des médicaments, y compris les interactions médicamenteuses;

d) l'évaluation du rôle des facteurs liés aux patients, qui influencent la toxicité et l'efficacité des médicaments;

e) l'élaboration d'une méthodologie et d'une structure capables d'incorporer diverses études cliniques sans modification sensible de la conception du programme (de telles études pourraient permettre d'évaluer les médicaments actuellement utilisés, les nouveaux usages des médicaments actuellement homologués, ou les médicaments en pré-commercialisation);

f) la création d'une base de données permettant l'évaluation des diverses méthodes de calcul de la posologie des médicaments pédiatriques; et

g) la mise sur pied d'une grande base de données exhaustive relative à l'usage des médicaments au sein de la population pédiatrique, pouvant servir à toute une gamme d'évaluations cliniques, pharmacologiques et épidémiologiques.

La méthodologie procède de celle utilisée pour le contrôle des populations adultes. Un personnel infirmier spécialement formé note les données pertinentes de l'histoire médicale. «On obtient la posologie, les indications pour l'usage, la fréquence et toutes autres données pertinentes sur tous les médicaments administrés dans l'hôpital, ainsi que tous incidents éventuels.» On note également certaines autres données sur des événements se produisant à l'hôpital, mais non imputés aux médicaments, la fièvre par exemple.

On possède des données complètes sur 556 des 800 patients étudiés. L'âge moyen est de 8 ans, 24,6 % des patients ayant moins d'un an. Cinquante-cinq pour cent de la population était de sexe masculin; la durée moyenne d'hospitalisation était de 7,8 jours. Les patients ont reçu en moyenne 6,9 médicaments différents à l'hôpital.

7.3.4 L'usage des médicaments chez les enfants patients externes

Puisque la quasi-totalité des recherches sur l'usage pédiatrique des médicaments est effectuée en milieu hospitalier, il est utile de connaître quel est l'usage des médicaments chez les patients externes. Kennedy et Forbes (1982) ont mené une telle étude en 1979. Ils ont constaté que les anti-infectieux et les préparations antitussives et contre le rhume représentaient environ 50 % des médicaments utilisés. La tétracycline continue d'être utilisée malgré les problèmes qu'elle peut poser et malgré qu'elle soit contre-indiquée pour l'usage pédiatrique; en outre, malgré les avantages de l'amoxicilline, on utilise encore beaucoup l'ampicilline.

La question de l'usage de la tétracycline chez les enfants est claire : il ne faut pas utiliser ce médicament chez les enfants de moins de huit ans. Il est assez intéressant d'apprendre que la FDA a homologué plus de 13 000 kg (soit environ 13 tonnes) de tétracycline sous forme liquide pour usage pédiatrique pendant l'année s'étant terminée en juin 1973 (Jaffe et al, 1963). La tétracycline n'est pas vraiment un médicament de choix dans les infections pédiatriques communes; il ne convient de l'utiliser dans un tel cas que si les autres médicaments ne semblent

pas aussi efficaces ou sont contre-indiqués. De fait, le département de pédiatrie de l'Université McGill et de l'Hôpital de Montréal pour Enfants a demandé dans une lettre au Journal de l'Association médicale canadienne l'interdiction de la commercialisation de préparations de tétracycline par voie orale pour usage pédiatrique (Utter, 1974).

Ray et al (1977a) suggèrent une explication possible pour le fait que les préparations de tétracycline liquide restent disponibles. D'après ces auteurs, les patients âgés, éprouvant de la difficulté à avaler des capsules, pourraient demander cette forme d'administration. Ils ont cependant constaté, à partir de données médicales du Tennessee, que 55 % des prescriptions de sirop et 96 % des prescriptions de gouttes étaient délivrées pour des enfants de moins de huit ans. En outre, 22 % des prescriptions de sirop étaient délivrées pour des enfants de 8 à 14 ans. Après examen approfondi du diagnostic de ces enfants, on a constaté que 74 % des prescriptions étaient délivrées pour des infections des voies respiratoires supérieures, et 5 % pour la pneumonie. Ces auteurs estiment que quelque trois quarts des prescriptions de tétracycline liquide sont inopportunes. Les mêmes auteurs (Ray et al, 1976b) ont étudié les médecins prescrivant de la tétracycline aux enfants patients externes. Ils indiquent que les médecins de famille en prescrivaient le plus, et que les chirurgiens et les internistes prescrivaient plus de tétracycline aux jeunes enfants que les pédiatres. Par comparaison, les médecins de famille en milieu rural prescrivaient le plus de tétracycline.

La polypharmacie (c'est-à-dire l'usage excessif de pharmacothérapeutiques parallèles) constitue également un problème dans le domaine de l'usage des médicaments chez les enfants. Stickler (1980) a étudié la question à fond et rassemblé une vaste bibliographie. Il suggère que les responsables en sont le corps médical, voire les éducateurs des médecins.

Enfin, l'usage de l'acétaminophène et de l'aspirine est traité par Mitchell et al (1982) qui ont étudié 3 587 enfants hospitalisés entre 1974 et 1979. Ils ont constaté une diminution de l'usage de ces deux médicaments pour le traitement de la fièvre chez les enfants, et concluent que la fièvre constitue une indication moins fréquente de pharmacothérapeutique fébrifuge.

7.3.5 L'usage des antibiotiques chez les enfants

De nombreuses études ont fait ressortir l'importance de l'usage des antibiotiques chez les enfants et ont noté la nécessité de procéder avec soin pour prescrire cette catégorie de médicament. Principi et al (1981) décrivent un système informatisé de collecte et d'analyse des prescriptions d'antibiotiques pour les enfants hospitalisés; ce système semble procéder d'une étude précédente (Principi et al, 1979). Le système est disposé de façon à obtenir simultanément une évaluation quantitative de l'usage des antibiotiques et une évaluation qualitative du processus décisionnel du médecin pour le choix de la thérapeutique.

Ce système a fait l'objet de démonstrations dans neuf services pédiatriques différents, et a permis d'analyser 765 prescriptions. On a découvert dans 31,5 % des prescriptions des erreurs telles que le fait de fonder la thérapeutique uniquement sur l'impression clinique. On a constaté un choix rationnel dans 20,1 % des prescriptions, et des posologies compatibles avec les règles de l'art dans 22,4 % des cas. Enfin, on a constaté que l'attitude du médecin quant à la surveillance en laboratoire des effets secondaires était adéquate dans 52,8 % des cas avant le traitement et dans 33,4 % des cas pendant le traitement. Puisque les médecins remplissaient les cartes d'ordinateur au moment du choix de la thérapeutique, ces données reflètent assez fidèlement la réalité.

Tolentina (1979) a observé des variations dans l'usage des antibiotiques dans un hôpital pédiatrique italien, indiquant que des variations d'usage se produisent bien, et laissant entendre que le choix de médicaments n'est pas toujours rationnel. En outre, Schollenberg et Albritton (1980) ont examiné pendant un mois l'usage des antibiotiques dans un hôpital pédiatrique d'enseignement, notant les erreurs thérapeutiques. Ils ont constaté un taux d'erreur de 30 % dans les prescriptions médicales et de 63 % dans les prescriptions chirurgicales, l'erreur la plus fréquente étant une thérapeutique inutile (13 et 45 % pour les prescriptions médicales et chirurgicales respectivement). Les taux d'erreur étaient le plus élevé pour les antibiotiques le plus fréquemment prescrits : les pénicillines.

Faden et Eddy (1980) citent d'autres auteurs déclarant que presque le tiers des patients hospitalisés reçoivent un antibiotique ou plus, ce qui, après examen critique de l'usage, suggère que 30 à 60 % des médicaments sont soit inutiles soit inopportuns. En outre, l'usage excessif est coûteux, présente des possibilités d'incidents, et affecte sensiblement l'environnement microbien de l'hôpital. Après étude des dossiers des patients, les auteurs concluent que les antibiotiques prophylactiques étaient utilisés aussi souvent chez les patients en chirurgie pédiatrique que chez les patients adultes, selon la littérature. Ils suggèrent de tenir compte des différences entre les deux populations pour l'établissement de critères d'usage opportun.

Naqvi et al (1979) ont mené une étude analogue qui confirme les résultats ci-dessus. Ces auteurs ont constaté que 67 % des antibiothérapies prescrites aux enfants dans les services de chirurgie sont inopportunes d'une façon ou d'une autre, généralement en raison de l'absence d'indication d'usage, du choix erroné d'un médicament ou d'une posologie, ou d'une application mal à propos.

Grace et Goulds (1980) décrivent le degré d'usage des antibiotiques chez les enfants. Ces chercheurs ont examiné les dossiers d'enfants nés entre le 1er novembre 1973 et le 31 octobre 1974 et ont créé une base de données sur 92 enfants n'ayant pas encore atteint leur cinquième anniversaire. Trente-trois pour cent de leurs prescriptions portaient sur des antibiotiques et 31 % sur des antihistaminiques ou des sirops antitussifs. Quatre-vingt-seize pour cent de ces enfants ont reçu au moins une antibiothérapie, la moyenne étant de 4,5 antibiothérapies par enfant.

Gibbs et al (1973) ont tenté d'examiner la rationalité de l'usage des antibiotiques en examinant l'antibiothérapie de 167 patients en pédiatrie. Ils ont évalué la thérapeutique en déterminant si des signes ou symptômes d'infection étaient présents, par le prélèvement de cultures et la culture d'agents pathogènes. Les auteurs ont constaté 32,3 % de thérapeutiques rationnelles (selon les définitions de l'étude) et 19,2 % de thérapeutiques irrationnelles, la qualité de la thérapeutique dépendant en partie du niveau des cultures et des tests de sensibilité effectués.

7.3.6 L'usage des médicaments en vente libre chez les enfants

Les pharmaciens jouent un rôle croissant dans les soins directs aux patients. Ils sont particulièrement bien adaptés à un tel rôle dans le domaine des médicaments en vente libre. Or, étant en mesure de conseiller les consommateurs de ces produits, ils sont également à même de conseiller les parents qui choisissent des médicaments en vente libre pour leurs enfants. Puisque les réactions physiologiques et pharmacologiques des enfants diffèrent de celles des adultes, les pharmaciens doivent rester en éveil afin de questionner les parents de façon appropriée, et ne doivent pas hésiter à recommander des soins médicaux professionnels s'il y a lieu. Masaki (1975) traite de ces questions du point de vue des différences entre les enfants et les adultes quant au métabolisme et à l'excrétion des médicaments. Cet auteur présente des tableaux utiles et pratiques.

Bryant et Mason (1983) ont interrogé les parents de patients pédiatriques, par le biais d'un questionnaire, au sujet de la sélection et de l'usage des médicaments en vente libre pour leurs enfants. Ces questionnaires ont été distribués à 200 patients hospitalisés, une semaine avant l'hospitalisation, afin de recueillir des données relatives aux six mois précédents. Les auteurs ont reçu des réponses de 160 répondants, et ont constaté que 97,5 % des enfants avaient reçu des médicaments à l'initiative de leurs parents pendant les six mois ayant précédé l'hospitalisation. Seulement 21 % des parents avaient accepté des conseils avant de décider d'administrer des médicaments à leurs enfants. Les parents qui avaient demandé conseil s'étaient adressés à des médecins, à des pharmaciens et à d'autres professionnels de la santé. Les auteurs en concluent que les pharmaciens doivent jouer un rôle plus actif dans ce domaine.

7.3.7 Commentaire

Depuis un certain temps, et particulièrement depuis la tragédie de la thalidomide au début des années 60, les autorités médicales exhortent à la prudence dans la prescription des médicaments aux femmes enceintes. Nous avons constaté d'après la littérature que les médicaments prescrits aux femmes enceintes ne diffèrent nullement des médicaments prescrits aux femmes non enceintes. La différence la plus importante concerne sans doute l'usage de la tétracycline. En revanche, malgré que ce produit constitue rarement un médicament de choix et qu'il soit contre-indiqué chez les enfants de moins de huit ans, on continue de produire et de prescrire la tétracycline en quantités alarmantes.

Les auteurs font état d'études ayant examiné l'usage des médicaments chez les enfants patients externes, dans les services d'urgences pédiatriques, dans les services hospitaliers, et dans les services de soins intensifs pour nouveau-nés. Les résultats semblent tous indiquer un usage considérable - et dans certains cas fort sujet à caution - des antibiotiques.

Il ne faut pas considérer les médicaments en vente libre comme n'affectant pas les enfants. Au contraire, il faut prendre conscience du fait que les patients pédiatriques métabolisent et excrètent les médicaments différemment des adultes, et des conséquences de ce fait pour l'usage des médicaments chez les enfants.

À l'évidence, il est difficile de nier que les antibiotiques puissent être utilisés à bon escient et rationnellement chez les enfants. Cependant, la littérature abonde en rapports de prescription et d'usage inopportuns de ces produits. Il existe des systèmes manuels et informatisés de contrôle de l'usage des médicaments; cependant, ils présentent fort peu d'avantages à moins d'être utilisés uniformément. Les résultats du contrôle de l'usage des médicaments chez les enfants font clairement ressortir le degré élevé d'exposition aux incidents pharmacothérapeutiques, ainsi que l'accroissement des coûts et des hospitalisations.

Enfin, les recherches ayant mis en lumière les risques et problèmes associés à l'usage des médicaments ont eu un effet positif. Il semble s'être produit une diminution de l'usage de l'acétaminophène et de l'aspirine chez les enfants pour le traitement de la fièvre. Il faut cependant continuer à mener des recherches dans le domaine de l'examen de l'usage des médicaments chez les enfants, et notamment quant à la prescription rationnelle et à l'usage intelligent des médicaments.

7.4 Les médicaments et la santé mentale

7.4.1 L'usage des médicaments psychotropes

Depuis trente ans, on constate l'accroissement de la disponibilité de nouveaux médicaments, et notamment des médicaments psychotropes. Il existe une vaste panoplie de barbituriques, de tranquillisants, d'antidépresseurs, de stimulants et d'agents thymanaleptiques. Pendant les années 30, l'usage abusif et l'abus des agents thérapeutiques a touché tous les secteurs, tous les groupes d'âge et toutes les classes de la société. Encore aujourd'hui, l'usage abusif et l'abus de certains agents reste courant, malgré que l'usage expérimental des drogues ait beaucoup diminué. Le degré de disponibilité légale des médicaments psychotropes et la façon dont ils sont utilisés intéressent les professionnels de la santé et les chercheurs.

Hemminki (1982) décrit deux problèmes liés à la mesure de la consommation de médicaments psychotropes en Finlande et en Norvège. Le premier problème a trait à la classification des médicaments sous la rubrique des «psychotropes»; en effet, la définition des médicaments psychotropes reste vague. Le deuxième problème concerne l'unité de mesure. On utilisait traditionnellement les unités de mesure suivantes : «le nombre de prescriptions; le poids des médicaments; le nombre de paquets, de comprimés ou d'autres conditionnements; le nombre de personnes achetant ou utilisant des médicaments; ou la somme d'argent consacrée aux médicaments.» Une unité de mesure plus récente, la dose pharmacothérapeutique désignée (DDD), a été conçue en Norvège au début des années 70.

La DDD est identifiée et sélectionnée par des experts, pour chaque substance active étudiée. Il s'agit de la dose moyenne quotidienne d'entretien pour l'usage de routine pour l'indication principale présumée (généralement exprimée en grammes). La quantité utilisée (en général calculée d'après les ventes annuelles) est divisée par la DDD. Le nombre de DDD résultant peut être divisé par le temps et la population afin d'obtenir le nombre de ces doses par 1 000 habitants par jour. On obtient ainsi une estimation approximative de la proportion de la population qui reçoit le médicament en question.

Ce concept est utilisable, mais non exempt de problèmes. Un grave problème se présente lorsque l'on additionne les données sur la consommation de plusieurs médicaments. Ceci se produit si un médicament est utilisé selon des posologies différentes pour plusieurs indications et si la fréquence relative d'usage du médicament pour ces indications varie d'une période ou d'une région à l'autre dans la comparaison. Afin de compenser cette erreur inhérente, on a créé une unité supplémentaire, la dose-étalon d'exposition (DED). La DED vise à estimer le degré potentiel d'exposition de la population à un médicament.

Pour résumer, il est évident que l'on doit comprendre la méthode de comparaison de l'usage des médicaments (et notamment des médicaments psychotropes), car cette méthode peut influer sensiblement sur les conclusions. Les chiffres calculés en DDD ne doivent donc par être considérés comme des faits, mais plutôt comme des estimations du phénomène sous-jacent.

Avant l'étude menée par Cooperstock et Parnell (1982), il existait peu de données canadiennes sur l'usage des médicaments psychotropes. Dans leur étude, ces auteurs examinent des études américaines, australiennes, canadiennes et européennes sur les médicaments psychotropes légaux. En général, les données canadiennes ont tendance à suivre celles des États-Unis. Au Canada, plus de femmes que d'hommes reçoivent des médicaments psychotropes et déclarent les utiliser; cet usage a tendance à augmenter avec l'âge. Il est intéressant de constater que les généralistes prescrivent la plus grande proportion de médicaments psychotropes.

L'accroissement du nombre des prescriptions de médicaments psychotropes pendant les années 60 et 70 est étudié par Williams (1980 a et b) dans son enquête sur l'épidémiologie de l'usage des médicaments psychotropes prescrits. Cet auteur fait remarquer que beaucoup de gens consomment des médicaments et que le risque d'accoutumance semble faible. Il existe toutefois certaines données qui suggèrent un lien entre l'usage des tranquillisants et les décès dans des accidents de la route (Skegg et al, 1979). Cependant, on a démontré que c'est l'alcool qui constitue la principale substance liée aux accidents de la route. En outre, les tranquillisants combinés à l'alcool figurent souvent dans les suicides et les tentatives de suicide.

Keeler et McCurdy (1975) font état de l'expérience de la Caroline du Sud, où les benzodiazépines et l'hydroxyzine ont été rayées du formulaire du régime Medicaid de l'État, tandis que d'autres anxiolytiques restaient disponibles. Il s'agissait là d'une mesure d'économie et nullement d'une tentative de réglementation de la pratique médicale. L'étude a évalué la réaction des médecins à ce changement; on a constaté que rien n'a été substitué aux médicaments éliminés dans les deux tiers des cas environ. La seule explication plausible semble être que ces neuroleptiques sont largement prescrits en raison de l'absence d'effets secondaires importants et du faible risque d'accoutumance.

7.4.2 Les somnifères

Boethius et Westerholm (1976) ont mené enquête sur l'achat de somnifères, de sédatifs et de tranquillisants mineurs en Suède en 1973. Ils ont constaté que les benzodiazépines dominaient le groupe de médicaments examinés, suivies des barbituriques. Ils ne savaient cependant pas pourquoi ces médicaments étaient prescrits et jusqu'à quel point ils étaient consommés. En fonction des données analysées, ces auteurs ont conclu qu'il n'existe qu'un faible risque d'abus chez un utilisateur occasionnel de ces médicaments.

Fejer et Smart (1973) ont mené une étude canadienne sur l'usage des médicaments psychotropes chez les adultes à Toronto. Ils ont interrogé 1 200 sujets pendant 40 minutes chacun en 1971. Leur échantillon paraît bien correspondre aux données sur l'âge et le sexe pour la région. Les résultats indiquent que 23,8 % des personnes faisant partie de l'échantillon avaient reçu au moins une prescription de médicaments psychotropes pendant l'année ayant précédé l'entrevue. La plupart des prescriptions étaient délivrées à des femmes, et les sujets plus jeunes (18 et 19 ans) recevaient moins de prescriptions que les sujets de plus de 60 ans. Fejer et Smart ont estimé que le taux de prescription est de 76 prescriptions pour cent adultes, soit un taux légèrement moindre que celui que l'on retrouve dans d'autres études nord-américaines. Les tranquillisants se classaient en première place pour l'usage parmi les médicaments psychotropes, suivis des barbituriques.

Les rapports entre les facteurs socio-démographiques, l'état de santé et l'usage des produits de prescription a été examiné par Wells et al (1985) à partir de données aléatoires provenant du *Rand Health Insurance Experiment* en Californie. Ces données portaient sur un échantillon aléatoire de «la population de civils non âgés et non en établissement de six villes des États-Unis»; elles avaient été recueillies par le biais d'un auto-questionnaire. Les principaux résultats, conformes d'ailleurs aux résultats d'autres études, indiquaient, comme les autres études, que les femmes présentaient une probabilité d'utilisation des tranquillisants de prescriptions et des somnifères double de celles des hommes environ. Les auteurs ont également remarqué un usage accru des tranquillisants chez les membres plus âgés du régime.

Dans une étude de suivi, Boethius et Westerholm (1977) ont examiné les tendances d'achat des médicaments psychotropes en 1975 chez les personnes ayant obtenu des somnifères, des sédatifs et des tranquillisants mineurs en 1970. Les auteurs considèrent leur échantillon de 16 000 personnes comme étant représentatif de la population. Ils ont divisé l'échantillon en trois groupes, en fonction du nombre d'achats : le groupe A réunissait les personnes ayant acheté ces médicaments une fois seulement en 1970 (c'est-à-dire les utilisateurs occasionnels); le groupe B était constitué des personnes ayant acheté ces médicaments de deux à six fois (soit les utilisateurs intermédiaires); et le groupe C comprenait les personnes ayant acheté ces médicaments sept fois ou davantage (c'est-à-dire les grands utilisateurs). Les données résultantes montrent que «pour chaque groupe, on a constaté après cinq ans une réduction intra-individuelle considérable dans l'achat de ces médicaments ainsi que d'autres médicaments psychotropes». Cependant, pendant la période étudiée (1975) l'usage des benzodiazépines et des antihistaminiques a augmenté.

L'exposition accrue aux médicaments crée un risque accru de problèmes pour le consommateur, notamment d'intoxications volontaires qui pourraient mener au suicide. Hawton et Blacktock (1977) ont examiné la question du point de vue du rapport entre les surdosages et la prescription de médicaments psychotropes par les omnipraticiens à Oxford. Ces auteurs ont interrogé 130 patients, dont la plupart s'étaient surdosés; on a également interrogé les omnipraticiens traitants de 122 de ces patients. Il semble assez courant de voir les patients qui vont tenter de se suicider communiquer préalablement avec leur médecin. Sur tous les patients qui avaient tenté de se suicider, 63 % avaient rendu visite à leur médecin pendant le mois ayant précédé la tentative, dont 36 % pendant la semaine précédente.

Le problème fondamental sous-tendant l'abus des médicaments psychotropes est peut-être lié au fait que les patients souffrant de problèmes psychosociaux peuvent se procurer ces médicaments. Il convient donc de scruter de près les habitudes de prescription et de s'efforcer de changer la fréquence de prescription. Il convient d'effectuer soigneusement les diagnostics et de prescrire ces médicaments uniquement lorsqu'ils sont spécifiquement indiqués. Dans certains cas, il est possible que la prescription de médicaments ne constitue par la meilleure solution, mais qu'il faille avoir recours à d'autres moyens tels que les conseils.

7.4.3 Les intoxications volontaires

Prescott et Highly (1985) ont examiné les médicaments prescrits aux intoxiqués volontaires. Ils ont constaté que l'usage des médicaments psychotropes augmentait progressivement avec l'âge et que la plupart des surdosages mettaient en jeu des médicaments prescrits. C'est la disponibilité de ces médicaments qui semble poser problème, car un tiers des patients présentaient une personnalité normale, sans affections psychiatriques. Toutefois, presque la moitié des patients étudiés avaient des problèmes liés à l'alcool ou aux médicaments, et la plupart des patients au chômage recevaient des médicaments psychotropes. Les benzodiazépines étaient les médicaments le plus couramment prescrits. Les auteurs concluent que les médecins doivent faire preuve de prudence et de retenue dans la prescription des médicaments psychotropes.

La prévalence des médicaments psychotropes et de leur usage n'est pas limitée à l'Amérique du Nord ni à l'Europe. Wilcox (1977) a analysé plus de 25 000 prescriptions délivrées en Nouvelle-Zélande sur une période de cinq mois en 1976; il déclare qu'une sur huit porte sur un symptôme psychiatrique. Il fait remarquer en outre que les trois quarts de ces prescriptions ont été délivrées à des femmes adultes, et que la consommation de ces médicaments est plus importante en milieu urbain.

On constate une absence apparente de contrôle de l'usage des médicaments psychotropes. Dennis (1979) a examiné le phénomène des prescriptions répétées. Sur une population de 100 000 patients, plus de 1 000 prescriptions répétées de médicaments psychotropes ont été délivrées sans que le médecin voie le patient. La durée des prescriptions était directement liée à l'âge et inversement liée au degré de contrôle exercé par les généralistes. Ici encore, les benzodiazépines étaient fréquemment utilisées et les femmes recevaient davantage de médicaments psychotropes que les hommes.

7.4.4 La polypharmacie

On attribue le degré d'usage des médicaments psychotropes aussi bien à la polypharmacie qu'aux prescriptions inutiles. Tyrer (1978) a examiné cette question en menant enquête sur des patients adressés par des omnipraticiens à une clinique externe, pendant une période de quatre ans, à Southampton (Angleterre). Cet auteur a constaté entre autres l'usage à long terme des benzodiazépines et des barbituriques, des prescriptions pharmacologiquement incorrectes, et des cas de polypharmacie mettant en jeu des médicaments à l'action pharmacologique analogue. Il semblerait que la polypharmacie soit courante en pratique psychiatrique; ceci reflète un niveau troublant d'ignorance de l'action pharmacologique chez les médecins prescrivant des médicaments pour des problèmes psychiatriques.

On a décrit les tendances d'usage des médicaments psychotropes dans le Missouri (Altmax et al, 1972), en Angleterre (Williams, 1983) et en Australie (Balter et al [1974] et Madsen et al [1979]). Voici les principales constatations de ces auteurs : l'absence de compatibilité entre le diagnostic et le choix d'un médicament approprié; l'accroissement du nombre de prescriptions de médicaments psychotropes; la proportion de femmes (par rapport aux hommes) ayant utilisé des médicaments psychotropes; et la sur-représentation des personnes plus âgées au sein du groupe d'utilisateurs par rapport à leur présence au sein de la population.

7.4.5 Qui prescrit et qui consomme?

Davidson et al (1975) ont cherché à savoir qui prescrivait des médicaments psychotropes en Caroline du Sud. En recueillant des données à partir des dossiers de patients dans un hôpital d'enseignement, ils ont pu examiner les habitudes de prescription de médicaments psychotropes des internistes, des chirurgiens et des gynécologues dans les services de patients hospitalisés. Malgré qu'il puisse paraître étrange que les spécialistes non psychiatres prescrivent des agents psychotropes, cette pratique est tout à fait raisonnable étant donné les rapports entre certains états psychiatriques et certaines maladies physiques. Il s'agit de la première étude exhaustive traitant de l'usage des médicaments psychotropes dans les services de médecine et de chirurgie générales.

Les résultats révèlent que les tranquillisants mineurs étaient le plus souvent prescrits, suivis par les tranquillisants majeurs, les barbituriques et les antidépresseurs. Ces médicaments semblent être utilisés sans guère de discernement, avec peu de notes identifiant l'affection à traiter ni évaluant l'efficacité des médicaments.

Swett (1979) rapporte une étude menée dans des services hospitaliers de psychiatrie au Massachussets. Le nombre moyen d'expositions aux médicaments était de 5,1 par patient, le médicament le plus couramment utilisé étant la chlorpromazine (prescrite pour 39,5 % des patients). Au nombre des médicaments non psychotropes, on comptait l'hydrate de chloral, l'aspirine et le lait de magnésie, administrés à 28,7, 21,2 et 11,0 % des patients respectivement.

La consommation de thymanaleptiques dans une ville canadienne est décrite par Cooperstock et Sims (1971). L'échantillon de données portait sur deux périodes d'une semaine, séparées par un intervalle de six mois, en 1963 et en 1966. Les médicaments étaient prescrits par des médecins à une population de patients externes. Ces auteurs ont constaté que les thymanaleptiques représentaient 25 % de toutes les prescriptions dispensées à une population urbaine non hospitalisée. Les sédatifs et les somnifères étaient les thymanaleptiques le plus couramment prescrits. Soixante-dix pour cent de ces médicaments étaient prescrits par des généralistes, et seulement 5 % par des psychiatres. Les médecins plus jeunes (diplômés après 1950) avaient tendance non seulement à prescrire davantage et pour des périodes plus courtes, mais encore à prescrire davantage de tranquillisants et moins de barbituriques que les autres médecins.

La littérature semble faire ressortir uniformément des observations d'utilisation excessive de médicaments psychothérapeutiques; tous les auteurs demandent la réduction et le contrôle accru de l'usage de ces médicaments et leur prescription rationnelle.

James (1983) a effectué une étude visant à réduire l'usage des médicaments au sein d'une population d'arriérés mentaux. À l'aide du Formulaire national britannique de 1981, il a dressé une liste de directives relatives aux médicaments agissant sur le système nerveux central en insistant sur : a) la nécessité d'éviter la polypharmacie; b) la réduction de la fréquence d'administration des médicaments; c) la réduction ou l'interruption de la pharmacothérapeutique en l'absence de preuves d'efficacité. On pratiquait déjà dans l'hôpital étudié des examens mensuels de la pharmacothérapeutique des patients; les directives de James ont été appliquées lors de ces examens. On a obtenu une réduction de la fréquence d'administration des médicaments et de la quantité administrée; le nombre d'administrations de médicaments est passé de 2,3 à 1,2 par patient par jour. On a également constaté une réduction du nombre de patients prenant des médicaments, démontrant que l'application régulière et

systématique des directives de prescription et de contrôle des médicaments peut produire une réduction importante de leur usage.

Ellenor et Frish (1977) ont étudié l'influence des pharmaciens sur l'usage des médicaments dans un établissement pour arriérés mentaux; ils suggèrent plusieurs raisons pour lesquelles il conviendrait de faire appel à un pharmacien dans ce genre de cas, notamment un meilleur rapport personnel-patients, la réduction de la polypharmacie, une meilleure détection et une meilleure prévention des incidents pharmacothérapeutiques, et une information pharmacologique à jour.

Pendant cette étude de deux ans, un pharmacien a examiné les dossiers des patients et de la pharmacie afin de créer une histoire pharmacologique, et a rendu visite à des patients afin de déterminer les problèmes du moment, l'efficacité de la thérapeutique, et la présence éventuelle d'incidents. Il a ensuite présenté des recommandations à un comité d'examen du comportement. On a constaté une réduction de 18 % dans l'usage des antipsychotiques, de 50 % dans l'usage des anxiolytiques/antidépresseurs, de 50 % dans l'usage des sédatifs et somnifères, et de 65 % dans l'usage des produits divers. On a réalisé des économies financières; un test de comportement inadapté n'a fait ressortir aucune modification sensible du comportement à la suite de la réduction de l'usage des médicaments.

Dans une autre étude, de Graaff (1983) a démontré qu'il est possible d'obtenir une réduction de l'usage des médicaments au sein d'une population de patients externes. Cette étude a eu recours à une méthode multidisciplinaire, comprenant un groupe de travail consistant en quatre médecins de famille, un pharmacien et des représentants des disciplines suivantes : sciences infirmières, service social, santé mentale. Cette étude traitait de l'usage des tranquillisants. Le groupe de travail a défini l'usage opportun et inopportun, a mené enquête sur le degré d'usage abusif, et a fixé des objectifs et mis en œuvre un programme de sensibilisation visant à les réaliser. Les résultats révèlent que le programme a bel et bien influencé le comportement des omnipraticiens; ceux-ci ont moins facilement prescrit des tranquillisants; lorsqu'ils en prescrivaient, les prescriptions portaient sur des doses plus faibles et des périodes plus courtes. En outre, les médecins ont porté plus d'attention aux problèmes sous-jacents et ont tenté d'inciter les patients à demander l'aide d'autres professionnels tels que des travailleurs sociaux.

Kurucz et Fallon (1980) présentent une autre méthode de réduction ou d'interruption de la pharmacothérapeutique antipsychotique. Ces auteurs ont mis en œuvre un programme dans un service hospitalier de 30 lits pour patients schizophrènes dans un hôpital de l'État de New York. Ces patients avaient été hospitalisés pendant 5 ans ou davantage. Le suivi sur six mois a indiqué que sept patients sur quinze ne prenaient toujours pas de médicaments; dans deux cas, l'état des patients s'était amélioré suffisamment pour permettre la sortie; un autre patient,

après un an de suivi, a pu sortir après 11 ans d'hospitalisation. Les auteurs concluent que les patients qui pourraient bénéficier le plus de la réduction ou de l'interruption de la pharmacothérapeutique sont ceux âgés de plus de 50 ans et hospitalisés depuis 15 ans environ.

7.5 Les femmes (cf. 7.4)

La littérature sur l'usage des médicaments abonde en études suggérant des différences importantes entre les tendances de prescription des médicaments aux femmes et aux hommes et d'usage des médicaments par les femmes et les hommes. En Amérique du Nord, on s'est notamment préoccupé de l'usage des médicaments psychotropes tels que les anxiolytiques, les sédatifs et somnifères et les autres thymanaleptiques, qui sont utilisés environ deux fois plus par les femmes que par les hommes. On a mis de l'avant un grand nombre d'explications possibles de ces différences importantes, par exemple : le comportement différent des femmes et des hommes par rapport à la santé et devant la maladie; la fréquence des visites chez le médecin; le fait que la plupart des médecins sont des hommes; la plus grande fréquence de l'anxiété ou de la dépression chez les femmes; la probabilité d'expression de l'émotion, plus grande chez les femmes que chez les hommes, etc. L'importance de ces raisons et les tendances de prescription et d'usage des médicaments par les femmes constituent à l'évidence une question médicale et sociale très importante. De grandes initiatives sont nécessaires pour mieux comprendre ces phénomènes et pour créer des stratégies de rechange pour le traitement, autres que la pharmacothérapeutique, lorsque l'efficacité de ces autres traitements est connue et que l'usage de médicaments n'est pas opportun.

7.5.1 L'usage des médicaments pendant la grossesse

Bien que les femmes enceintes soient exhortées à ne consommer aucun médicament qui ne soit pas absolument essentiel, il est bien connu qu'elles consomment des médicaments en vente libre et des produits de prescription médicale. Stortz (1977) a administré un questionnaire à 100 femmes hospitalisées en suites de couches afin de connaître leur usage de médicaments en vente libre. Elle a constaté que 97 % des sujets avaient utilisé au moins un médicament en vente libre avant la grossesse et que 88 % avaient utilisé au moins un médicament pendant la grossesse. La diminution apparente de l'usage des médicaments pendant la grossesse est jugée opportune; cependant, il convient de mieux sensibiliser les consommatrices quant aux dangers possibles.

Hill et ses confrères (1977) ont aussi examiné l'usage des médicaments en vente libre chez les femmes enceintes. Ils ont interrogé 231 femmes enceintes entre 1969 et 1975 relativement au nombre de types de médicaments consommés. Ces auteurs ont constaté un nombre de types de médicaments allant de 0 à 37, la moyenne étant de 15,6. Le nombre de produits de prescription utilisés allait de 0 à 28, la moyenne étant de 6,4 par patiente; le nombre de médicaments en vente libre utilisés allait de 0 à 12, la moyenne étant de 3,2. Au nombre des types de médicaments consommés, on trouvait les vitamines et minéraux, les analgésiques, les antiacides, les préparations de fer, les laxatifs, les décongestionnants nasaux et les antihistaminiques.

Rayburn et al (1982) ont interrogé un total de 245 patientes dans deux hôpitaux universitaires pendant une période de deux mois en 1982. Ils ont constaté que ces femmes avaient consommé 115 médicaments différents (aussi bien produits de prescription que médicaments en vente libre). Le nombre moyen de médicaments par patiente était de 2,9, sur une gamme de 0 à 7. À l'exclusion des suppléments diététiques, 75 % des patients avaient consommé un médicament ou davantage pendant leur grossesse, et 67 % avaient consommé deux médicaments ou davantage. On constatait un usage plus important des médicaments pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse que pendant le premier trimestre.

Les médecins (et notamment les obstétriciens) doivent connaître les dangers possibles de l'administration de médicaments. Brocklebank et al (1978) ont étudié les prescriptions de médicaments aux femmes afin de constater tout changement éventuel correspondant à la grossesse. À partir de données médicales du Tennessee, ces auteurs ont examiné les dossiers de 2 528 femmes enceintes. Sur ce nombre, 62 % recevaient des médicaments à action générale exigeant une prescription (à l'exclusion des suppléments diététiques). Les anti-infectieux à action générale représentaient la catégorie la plus fréquemment prescrite. Vingt-cinq pour cent de ces femmes recevaient des médicaments à teneur en narcotiques, et 13 % recevaient des médicaments psychotropes, notamment du diazépam. L'étude conclut que les prescriptions n'ont pas diminué au moment de la grossesse.

Perlin et Simon (1979) ont examiné la littérature pertinente afin d'étudier la consommation des médicaments chez les femmes enceintes. Ils ont examiné le concept selon lequel le comportement de consommation de médicaments est attribuable au conditionnement social et aux réactions émotives devant la grossesse et l'accouchement. Ces auteurs semblent convaincus que «l'on constate chez les femmes enceintes la consommation assez courante de produits de prescription et de médicaments en vente libre; ces données sont compatibles avec un comportement conditionné de consommation de médicaments.»

7.6 Les établissements

L'examen de l'usage des médicaments est déjà chose courante en milieu hospitalier. Les hôpitaux sont évalués méthodiquement depuis un certain temps déjà, afin de contrôler les normes d'usage des médicaments et le coût de ces derniers. Dans nombre de cas, ce sont les agents antibactériens qui font l'objet de ces évaluations, en raison de l'usage courant, du coût et des taux inacceptables de prescriptions inopportunes de ces médicaments.

7.6.1 Les hôpitaux

Les prescriptions dispensées au besoin constituent l'une des raisons possibles de la disponibilité des médicaments en milieu hospitalier. Ce genre de prescription, spécifiant que les médicaments prescrits doivent être administrés «selon le besoin», transfère en fait une partie de la décision pharmacothérapeutique du médecin au personnel infirmier. Font généralement l'objet de telles prescriptions les sédatifs, les antiacides, les laxatifs et les analgésiques. Ryschinsky (1978) a examiné le rôle des prescriptions dispensées au besoin dans la réalisation d'un niveau satisfaisant de soins aux patients. Cet auteur a notamment tenté de déterminer quelle proportion des prescriptions dispensées au besoin. était exécutée inopportunément.

Il a pu constater que ce genre de prescription représentait environ 35 % de toutes les prescriptions de médicaments dans l'hôpital étudié. La plupart des médicaments (40,1 %) étaient des analgésiques; seulement 6,8 % des prescriptions p.r.n. s'inscrivaient dans la thérapeutique primaire des affections des patients. Il était difficile de se rendre compte de l'exécution inopportune de ces prescriptions; cependant, on a estimé que l'exécution de quelque 25 % des analgésiques parentéraux était sujette à caution quant à la posologie ou aux intervalles d'administration.

L'usage et le contrôle des antimicrobiens dans les hôpitaux a fait l'objet de nombreuses études. Ces agents sont utilisés en thérapeutique ou en prophylactique, quelquefois irrationnellement. Les hôpitaux et autres établissements où résident des patients doivent faire preuve de vigilance pour déceler les organismes résistant aux agents du moment, afin d'assurer l'efficacité de la thérapeutique et du contrôle des infections.

À titre d'exemple de ce genre d'étude, on peut citer celle de Greenlaw (1977), qui décrit un programme comprenant des antibiogrammes et le contrôle de l'usage des antimicrobiens et des aminosides, ainsi que des consultations entre les médecins et la pharmacie; les résultats du programme étaient communiqués au personnel médical. Dans une autre étude, Shapiro (1979) a étudié les tendances de prophylactique et a conclu que la limitation de la prophylactique aux premières 24 à 48 heures (tel que recommandé de nos jours) réduirait sensiblement les coûts de médicaments antimicrobiens dans les hôpitaux. Castle et al (1977) ont démontré que

34,2 % de tous les patients du centre médical de l'Université Duke ont reçu des antibiotiques en juin 1973; dans bien des cas ces médicaments n'étaient pas indiqués ou étaient inopportunément administrés en termes posologiques. McGowan et Finland (1974) ont mené une étude, recueillant des données à intervalles de trois ans entre 1964 et 1973 à l'hôpital municipal de Boston, pour examiner la prévalence des infections et l'usage des agents antimicrobiens. Ils ont constaté «une proportion accrue de patients recevant des antimicrobiens et une diminution de l'usage des thérapeutiques mettant en jeu l'administration de plus d'un antimicrobien au même patient.» Adler et al (1970) ont mené en 1970 une étude de suivi de l'étude précédente. Douze pour cent des patients présentaient des infections nosocomiales, soit environ la même proportion qu'au moment de l'étude précédente.

On a examiné l'usage des médicaments dans de nombreux contextes et dans de nombreux lieux de pratique. Buchanan et Cane (1978), par exemple, ont étudié 200 patients dans un service de soins intensifs généraux, constatant l'administration de 102 médicaments différents, à raison de 7 par patient en moyenne. Ces auteurs font remarquer les possibilités de polypharmacie et d'interactions médicamenteuses. Corrigan (1983) rapporte une étude sur l'usage des médicaments dans un hôpital orthopédique en Irlande, où il n'est pas surprenant d'apprendre que 41,5 % des patients consommaient des médicaments anti-inflammatoires. Il est cependant très intéressant d'apprendre les résultats de cette étude quant à la consommation de sédatifs nocturnes. L'auteur a constaté la diminution de cette utilisation des barbituriques, lesquels sont passés 40 à 2 % des sédatifs utilisés. Les principaux sédatifs (représentant 95 % des médicaments de cette catégorie utilisés) étaient le nitrazépam, le flurazépam et le diazépam. Hall et al (1981) donnent un autre exemple d'examen de l'usage des médicaments en milieu hospitalier. Ces auteurs ont examiné l'usage de la cimétidine dans un grand hôpital d'enseignement au Canada, concluant que ce médicament était utilisé dans certains cas pour des indications pour lesquelles il était homologué, dans d'autres pour des indications pour lesquelles il ne l'était pas. En général, 80 % des patients recevaient ce médicament à titre thérapeutique et 20 % à titre prophylactique.

Puisque l'examen de l'usage des médicaments vise, entre autres, à accroître l'usage rationnel des médicaments, il est nécessaire d'intervenir dans les systèmes actuels de distribution des médicaments. May et al (1974) ont exploré cette question lors d'une étude ayant porté sur 7 575 patients pendant trois ans et demi. Ils ont constaté que le formulaire avait un effet très net sur l'usage des médicaments, et citent l'exemple du propoxyphène et de sa présence au formulaire. Lorsque ce médicament figurait au formulaire, quelque 40 % des patients le recevaient; lorsqu'il en était rayé, son usage tombait à moins de 1 %.

La sensibilisation constitue une autre stratégie pouvant permettre d'intervenir dans le processus de distribution des médicaments afin d'influencer le comportement de prescription des médecins. Johnson et al (1982) illustrent un exemple de ce type de mesure. Ces auteurs ont utilisé des critères prédéterminés d'acceptabilité de l'usage de la gentamycine dans un hôpital. Avant la mise en œuvre des mesures de sensibilisation, 52 % des thérapeutiques à la gentamycine ont été jugées bien fondées; cette proportion est passée à 78 % à l'issue d'un programme de sensibilisation.

7.6.2 L'usage des médicaments en milieu non-hospitalier

Les populations de patients externes reçoivent et consomment les médicaments différemment des patients hospitalisés. Ces différences de comportement résultent en partie du milieu et en partie des caractéristiques des patients. Lech et al (1975) décrivent les caractéristiques des grands utilisateurs de produits de prescription (patients externes). Ils ont étudié un groupe de patients à une pharmacie externe de San Francisco, appartenant au régime de soins Kaiser-Permanente. Malgré que les patients, les médecins et les structures de soins proprement dites jouent un rôle dans la détermination de l'usage des médicaments, ces chercheurs se sont attachés à étudier les patients.

Moins de 1 % de la population de 29 000 personnes recevant un médicament ou davantage a reçu huit médicaments différents ou davantage pendant une période de trois mois; ces 1 % ont été classés sous la rubrique des «grands utilisateurs». On a sélectionné un échantillon aléatoire de 225 patients sur les 23 000 ayant reçu seulement un ou deux médicaments pendant la même période. Les deux groupes ont alors été encore réduits pour obtenir 150 «grands utilisateurs» et 99 «petits utilisateurs». Les grands utilisateurs étaient plus âgés, surtout femmes (au foyer), et Blancs. Les grands utilisateurs hommes étaient ouvriers. Les grands utilisateurs utilisaient aussi beaucoup les soins médicaux; on trouvait parmi eux certaines «personnes gravement malades, et certaines souffrant de problèmes affectifs qui semblaient contribuer aux symptômes et à la demande de médicaments.»

Une partie de la population de patients externes se procure ses médicaments dans un centre de soins externes. Brassler, Stewart et Keys (1981) traitent des critères pour l'examen de l'usage des médicaments dans un tel milieu. Ces auteurs démontrent essentiellement qu'il est possible de modifier les directives relatives aux patients hospitaliers (critères, vérification de la qualité de l'acte, mise au point et application de la méthodologie) pour les utiliser dans les centres pour patients externes.

7.6.3 Les centres de soins pour patients externes

Gong et Floyd (1980) poussent plus loin encore le processus d'examen de l'usage des médicaments. Ces auteurs se sont intéressés à déterminer les états morbides les plus courants, la répartition d'âge et entre les sexes, le nombre moyen de médicaments par patient, et la proportion de prescriptions nouvelles et répétées, dans une pharmacie de centre de soins à Los Angeles. À partir de ces données, ils ont élaboré un profil de leur clientèle et ont pu planifier des services mieux orientés vers les besoins de leurs patients.

Hlynka et al (1981) illustrent l'utilisation d'un système informatisé «universel» d'enregistrement des prescriptions pour l'examen de l'usage des médicaments. Tout d'abord, ces auteurs ont défini le problème soupçonné en ciblant des médicaments spécifiques, en définissant des critères d'usage de ces médicaments, et en établissant des normes d'usage pour chaque lieu. Ensuite, ils ont identifié les problèmes existants en mesurant l'usage des médicaments ciblés, en repérant les usages exceptionnels, et en identifiant les problèmes potentiels.

À partir de ce processus, ces auteurs ont conclu que l'examen de l'usage des médicaments peut permettre d'identifier les problèmes potentiels chez les utilisateurs de médicaments ciblés. Ils ne se sont d'ailleurs pas contentés de ces résultats, mais ont encore voulu rectifier les problèmes identifiés. Cette rectification a pris la forme de programmes de sensibilisation des médecins et des pharmaciens (plutôt que des patients). On a mesuré l'efficacité du programme de sensibilisation en recueillant des données de la même façon après qu'avant la mise en œuvre du programme, puis en comparant les données recueillies avant et après le programme. Les résultats montrent une diminution du nombre des patients recevant les médicaments ciblés, du nombre des patients utilisant ces médicaments à un degré exceptionnel, et du nombre des patients dont l'usage de ces médicaments constituait un problème potentiel. En outre, les auteurs ont constaté une diminution du nombre de patients utilisant les médicaments-cibles, ce qui laisse à croire que les professionnels touchés ont réussi à résoudre nombre de problèmes et à réduire le nombre de personnes courant des risques. L'utilisation des profils pharmacologiques permet donc d'assurer une pharmacothérapeutique plus rationnelle.

Une autre étude a utilisé des profils pharmacologiques afin de déterminer s'il était possible d'améliorer l'usage des médicaments en milieu externe. Sobczak et ses collaborateurs (1984) ont cherché à déterminer l'utilité des profils pharmacologiques pour les médecins, et notamment : 1) si le fait de communiquer au médecin des données sur l'usage des médicaments permettrait d'améliorer les soins aux patients, 2) si l'on gagnerait du temps en examinant les dossiers pharmacologiques, et 3) si le double emploi des médicaments et la polypharmacie diminueraient.

L'utilisation des profils n'était pas obligatoire et aucun contrôle de leur utilisation n'a été effectué. Puisque l'étude portait sur un hôpital d'anciens combattants, tous les médicaments étaient fournis gratuitement et les médicaments achetés ailleurs n'ont pas été pris en compte. Les patients étudiés ont accusé une diminution de leur consommation de médicaments pendant la période étudiée. Quarante-six pour cent des patients consommant des médicaments en double emploi ont présenté une réduction de leur consommation, 20 % ont accusé une augmentation, et 25 % n'ont présenté aucun changement. Les médecins ont considéré les profils pharmacologiques comme un moyen de gagner du temps en déterminant l'histoire pharmacologique de chaque patient, mais la plupart ont estimé que ces histoires étaient importantes pour contrer les problèmes d'usage excessif des médicaments.

Les profils évoqués ci-dessus étaient réalisés manuellement; de là à l'informatisation, il n'y a qu'un pas : la vitesse et la précision de l'ordinateur constituent en effet des avantages évidents, une fois un programme opérationnel. Reed et al (1982) donnent un exemple de vérification informatisée des dossiers médicaux, avec vérification des prescriptions.

7.6.4 Les organisations d'entretien de la santé (HMO)

Il existe un certain nombre d'études sur l'examen de l'usage des médicaments au sein des organisations d'entretien de la santé. Ces études ont surtout porté sur des patients externes ayant choisi d'appartenir à un certain groupe de soins prépayés. West et al (1977) ont créé et mis en œuvre un programme d'examen de l'usage des médicaments, fondé sur des critères tirés de la littérature scientifique. Ces auteurs désiraient également évaluer l'effet de l'examen de l'usage des médicaments sur les prescriptions par les médecins. Ils ont choisi une organisation d'entretien de la santé à Columbia (Maryland) comme lieu de recherche, et créé des critères correspondant aux catégories thérapeutiques qui les intéressaient, en se fondant sur la littérature scientifique. Les déviations par rapport aux critères étaient repérées par la vérification de la qualité de l'acte; un comité de pharmacie et de thérapeutique avait reçu mandat de promouvoir la conformité aux critères.

L'étude comportait des mesures préalables et postérieures, permettant de déterminer si des changements dans les prescriptions étaient intervenus. À titre d'exemple, les données sur les antihistaminiques ont été utilisées pour illustrer l'effet du programme. On a observé une diminution de l'usage de ces médicaments dans les infections des voies respiratoires supérieures, ainsi que dans les cas où des associations médicamenteuses avaient été rayés du formulaire.

Johnson et al (1976) ont exploré l'usage des profils pharmacologiques de patients afin de constater s'ils influençaient les aspects quantitatifs ou qualitatifs des prescriptions. Ces recherches ont été menées au sein d'un groupe de personnes enrôlées dans le régime Kaiser-Permanente. Il est intéressant de constater que les résultats de cette étude indiquent que les profils pharmacologiques n'ont eu aucune influence. Les auteurs déclarent que ce résultat va à l'encontre des idées actuelles dans ce domaine, et suggèrent de faire preuve de prudence dans l'utilisation de leur interprétation. Ils suggèrent en outre de tenir compte de la population desservie, du milieu de soins, des caractéristiques du profil, et du contexte de son utilisation, car tous ces facteurs auraient pu influencer les résultats. Cette étude traitait du concept du profil, mais pas du concept de l'usage de l'information dans le processus décisionnel. Les auteurs s'attachaient surtout à étudier les médecins, plutôt que les pharmaciens; ils déclarent que beaucoup de travail reste à faire dans ce domaine.

Les examens de l'usage des médicaments sont justifiés en partie par la réduction du coût des médicaments dispensés et la plus grande efficacité de leur distribution. Hardigan, Slywka et Eng (1980) ont examiné ces concepts au sein d'une organisation d'entretien de la santé en Arizona. Ils ont observé la plupart des articles de prescription, le coût des médicaments dispensés, le coût de médicaments par prescription, et le nombre de prescriptions par membre du régime. Ces données peuvent refléter l'état de santé de la population traitée; de fait, cette méthode pourrait bien constituer un moyen peu coûteux d'obtenir ces informations.

Hartzema et Christensen (1983) ont exploré les facteurs non médicaux liés au volume de médicaments prescrits aux membres d'une organisation d'entretien de la santé. Ce genre de facteurs permet de dégager des renseignements utiles pour la planification; en effet, ils contribuent à la prévision de la demande de services. Les auteurs font remarquer que «la connaissance soit du médecin de famille soit de la répartition des patients par sexe et selon l'âge peut également s'avérer utile pour la planification des services pharmaceutiques et assimilés (importance de la pharmacie, stocks de médicaments, dotation en personnel).»

7.6.5 Les établissements de soins infirmiers spécialisés

Les établissements de soins infirmiers sont des maisons unissant des soins résidentiels et des niveaux difficiles de soins médicaux. Une bonne partie de la pharmacothérapeutique est exécutée dans des établissements de soins infirmiers. Les établissements de soins infirmiers spécialisés sont des maisons de soins infirmiers comportant un degré élevé de soins médicaux; ces établissements spécialisées ont fait l'objet d'études du point de vue de l'usage des médicaments. On se préoccupe du degré d'usage excessif des médicaments constaté dans ce genre d'établissement. Segal et al (1979) ont examiné un tel établissement en Californie, avec sept médecins traitants. Les auteurs ont choisi cinquante

patients au hasard et analysé leurs pharmacothérapeutiques. La polypharmacie était pratiquée chez 59 % de ces patients, sans que cela soit justifié par le diagnostic. Les doses non conformes étaient plus souvent excessives (et possiblement toxiques) qu'inférieures aux quantités thérapeutiques; environ la moitié des médicaments étaient administrés au besoin. Il existait également un risque d'incidents pharmacothérapeutiques, surtout lorsqu'un médicament était prescrit sans qu'un diagnostic précis soit noté. Les auteurs concluent qu'il faut engager des efforts plus importants dans la vérification des prescriptions et des soins des patients.

Lamy et Krug (1978) font état eux aussi de l'usage des médicaments dans une maison de soins infirmiers spécialisés; ils ont borné leurs recherches à l'usage des laxatifs, constatant que ces médicaments sont les produits les plus couramment prescrits dans ce genre d'établissement. Ils suggèrent d'attacher une attention plus soutenue à la gestion diététique de la constipation au sein de cette population, et d'y sensibiliser les médecins. La réduction de l'usage des laxatifs par la sensibilisation des médecins est également recommandée en l'espèce par Elzarian et al (1980).

7.6.6 Les établissements de soins infirmiers

Hamilton (1976) a examiné des établissements de soins infirmiers comportant des services de soins spécialisés et de soins intermédiaires afin de comparer les différences entre les besoins pharmacologiques de chaque population de patients. Ces comparaisons ont été effectuées en examinant les dossiers médicaux et les recommandations pharmacothérapeutiques des pharmaciens consultants de chaque service. On n'a constaté aucune différence sensible entre les types de problèmes de chaque service. Il s'ensuit donc que les patients des services de soins spécialisés et ceux des services de soins intermédiaires des établissements de soins infirmiers ne diffèrent pas les uns des autres quant au besoin de contrôle thérapeutique par pharmaciens consultants.

Les travaux de Bergman (1975) confirment la nécessité de la participation des pharmaciens à l'examen de l'usage des médicaments dans les établissements de soins infirmiers. Cet auteur a examiné les prescriptions de 23 médecins traitant les patients d'un établissement de 106 lits. Cette évaluation était fondée sur la comparaison entre l'usage désigné des médicaments et l'usage approuvé par la FDA, et l'efficacité ou la nécessité dans chaque cas. Seulement 4,1 % des médicaments prescrits ont été jugés inutiles ou inefficaces. L'auteur suggère que puisque seuls les médecins examinent l'état de santé des patients chaque mois, ils peuvent être prédisposés à prescrire plus de médicaments qu'il n'en faut réellement. À partir de cette hypothèse, l'étude conclut que des pharmaciens devraient participer au programme d'examen de l'usage des médicaments afin de promouvoir une pharmacothérapeutique rationnelle.

L'expérience en matière d'examen de l'usage des médicaments au Canada est décrite par Danforth, Hlynka et Soon (1982). Ces auteurs ont élaboré une méthode d'examen de l'usage des médicaments dans des établissements de soins de longue durée et l'ont mise à l'essai dans 412 établissements en Colombie-Britannique. Ces recherches avaient pour objectif de mesurer les tendances quantitatives d'usage général des médicaments, aux fins d'analyse administrative des tendances. En outre, les auteurs désiraient mesurer la qualité de l'usage de médicaments-cibles aux fins de formation professionnelle. Ils suggèrent de conserver dans l'avenir une structure de comité professionnel d'examen afin d'assurer que les professions intéressées et concernées par la prescription et la dispensation des médicaments contrôlent la définition des normes et des mesures correctives à utiliser dans l'examen de l'usage des médicaments.

Deux autres études ont examiné l'usage des médicaments dans les établissements de soins de longue durée au Canada. La première, par Segal et Bornstein (1984) avait pour but de décrire l'état de la fourniture, du contrôle et de la gestion des produits de prescription médicale et des médicaments en vente libre dans les établissements de soins de longue durée. Ces auteurs ont constaté que la plupart des patients dans les établissements étudiés (dans la région de Toronto) étaient des femmes octogénaires, souffrant d'un certain nombre de problèmes de santé, surtout de maladies cardiovasculaires. Ils ont constaté un degré élevé d'usage des médicaments, dont procédait la possibilité d'interactions médicamenteuses et de coûts pharmaceutiques élevés. Au vu de la situation dans ces établissements, les auteurs suggèrent qu'il existe des possibilités de participation des pharmaciens.

Une étude de suivi de Studnicki-Gizbert et Segal (1983) a permis d'évaluer la contribution des pharmaciens à la réduction de la prescription et de l'administration inopportunes des médicaments, et d'examiner des moyens positifs de réduire le coût des médicaments dans ces établissements. Les auteurs ont en partie réussi à réduire l'usage et le coût des médicaments en collaborant étroitement avec les médecins traitants et le personnel des établissements.

Vlasses et al (1977) traitent de la mise en œuvre des examens de la pharmacothérapeutique. Les auteurs décrivent les négociations administratives, la mise en œuvre de ce service, et l'évaluation rétrospective après un an; le bilan est globalement positif.

La nécessité de ce genre de programme dans les établissements de soins de longue durée est démontré par : a) le nombre de cas de polypharmacie (Kalchthaler et al, 1977); b) l'avantage qu'il y a à ce qu'un pharmacien contrôle la thérapeutique (Tsai et al, 1982 et Williamson et al, 1984); c) l'usage accru des médicaments chez les personnes âgées dans les établissements résidentiels (Morgan et Gilleard, 1981); d) le taux élevé de non-conformité aux critères établis d'usage des médicaments (Stewart et al, 1978); e) les possibilités d'interactions médicamenteuses chez les personnes âgées (Cooper et al, 1975); f) la prévalence des

prescriptions p.r.n. (Aycock, 1981; Brown et Desimone, 1980); et g) l'usage inopportun et abusif des médicaments (Ray et al, 1980 et Waxman et al, 1985).

Il semblerait, d'après les expériences rapportées ci-dessus, qu'il se produit un gaspillage des médicaments à grande échelle. Patry et Kroeger (1978) ont examiné cette question. Ces auteurs ont examiné le gaspillage des médicaments procédant d'un système classique de distribution des médicaments en mesurant les niveaux de stocks de médicaments jetés. Ils suggèrent que la mise en œuvre d'un système de doses unitaires ou de paiements par habitant permettrait de réduire le gaspillage, et que l'examen de l'usage des médicaments pourrait amener la réduction des prescriptions p.r.n. et éventuellement du gaspillage et des coûts.

7.6.7 Les dispensaires et cliniques externes

Le traitement en dispensaire ou clinique externe constitue une solution viable pour les patients n'exigeant pas de soins constants ou (et) en établissement. Il faut cependant déterminer si des mécanismes spécifiques de contrôle des médicaments doivent être mis sur pied. Il est particulièrement intéressant d'étudier les problèmes potentiels découlant des questions d'observance et du degré de participation des pharmaciens dans ces établissements.

Boykin et al (1978) ont examiné et évalué la pharmacothérapeutique des participants dans un dispensaire de Baltimore. Ils ont constaté que les soins des patients pourraient être améliorés à plusieurs égards (dossiers médicaux incomplets, communications entre les médecins et le personnel du centre, contrôle des médicaments). Les auteurs suggèrent d'utiliser un pharmacien consultant qui créerait et conserverait des dossiers pharmacologiques et qui assurerait des consultations pharmacothérapeutiques.

Barsky et al (1979) illustrent également l'intérêt éprouvé pour les cliniques externes. Ces auteurs ont examiné l'usage des tranquillisants mineurs dans un dispensaire de quartier. Cette étude portait surtout sur les caractéristiques des utilisateurs. La population étudiée était constituée de personnes âgées à situation socio-économique modeste, surtout célibataires ou veuves. Les résultats de cette étude indiquent que l'usage chronique des tranquillisants était lié à des problèmes médicaux chroniques. En général, les auteurs font remarquer qu'il faut recueillir davantage d'informations sur les médecins qui prescrivent ces médicaments et sur les patients qui les utilisent.

Hosek, Bacikova et Vinar (1981) s'intéressaient au rapport (et à ses variations éventuelles) entre les tendances d'usage des médicaments psychotropes et l'état (hospitalisé ou externe) du patient. Ils ont constaté que la fréquence des traitements était plus élevée chez les patients externes si cette fréquence était élevée chez ces mêmes patients lorsqu'ils étaient hospitalisés. Il semble donc que la fréquence des traitements chez les patients externes reflète la fréquence des traitements administrés à ces mêmes patients en milieu hospitalier.

Salberg et al (1983) donnent un autre exemple d'examen de l'usage des médicaments chez les patients externes. Ces auteurs ont examiné l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens en vue de réduire les coûts thérapeutiques. Ils font état d'économies potentielles réalisées en limitant l'usage des médicaments nouveaux appartenant à cette catégorie.

7.6.8 La contribution des pharmaciens

La littérature pharmaceutique revient sans cesse sur le rôle des pharmaciens. L'un des thèmes principaux est celui de la capacité du pharmacien de contrôler l'usage des médicaments, avec des résultats escomptés d'amélioration de la thérapeutique et d'accroissement de la qualité des soins (tel que décrit par Hood, Lemburger et Steart [1975]).

L'une des méthodes novatrices mises de l'avant pour améliorer les soins aux patients dans les établissements de soins de longue durée consiste à réduire la consommation de médicaments. Steinberg (1984) décrit les moyens possibles de mettre ce concept en œuvre, notamment quant à la participation du médecin. Elle fait cependant remarquer que les «congés pharmacothérapeutiques» ne conviennent pas à tous les médicaments ni à tous les patients, et que ce concept, pour réussir, doit faire l'objet d'une préparation spécifique du personnel, des approbations nécessaires, de l'élaboration de politiques, et d'un bon accueil de la part des patients et des médecins.

Kidder (1982) a évalué les économies potentielles réalisables dans les établissements de soins à long terme grâce à l'examen de l'usage des médicaments. Citant les établissements de soins infirmiers spécialisés et les établissements de soins intermédiaires à titre d'exemple, il estime que les économies annuelles potentielles se montent à 25 millions de dollars et 38,4 millions de dollars respectivement. Kidder suggère en outre qu'il est possible de réaliser des économies considérables en réduisant les hospitalisations dues à des pharmacothérapeutiques inopportunes.

8. SOMMAIRE ET CONCLUSIONS

La nécessité de l'étude et de l'examen des pratiques de l'usage des médicaments est fondée sur les preuves sans cesse plus évidentes de prescription irrationnelle, de gaspillage des médicaments, et d'usage abusif des médicaments par les patients, au sein des régimes de soins privés et publics. De nombreuses études décrivent la prescription irresponsable de certains médicaments, tels que les spécialités analgésiques, les agents psychothérapeutiques et les antibiotiques coûteux, sans que leur usage soit justifié de façon acceptable. D'autres études ont mis en lumière des pratiques tout aussi irresponsables, telles que la prescription de quantités excessives de médicaments et la pratique consistant à «collectionner» plusieurs prescriptions de médecins différents pour le même symptôme. Il semblerait que nombre de patients conservent chez eux de grandes quantités de médicaments inutilisés, autre indice de coûteuse gabegie de médicaments.

Le présent chapitre constitue un résumé général des principales observations et constatations identifiées par les quatre membres de l'équipe de recherche pendant leur recension exhaustive de la littérature relative à l'usage des médicaments. Le présent chapitre présente également les conclusions des membres de l'équipe.

Les membres de l'équipe de recherche ont examiné plus de 2 500 publications traitant de divers aspects de l'usage des médicaments, et lu divers rapports de gouvernements et d'organisations professionnelles traitant du même sujet. On trouvera en annexe au présent rapport une bibliographie exhaustive des publications ayant contribué à la présente étude. La littérature examinée comprenait de nombreux types divers de recherches; cependant, il nous est apparu tout au long de notre recension qu'il est nécessaire de mener davantage de recherches sur les problèmes mis en lumière dans notre rapport. Nous recommandons fortement que de telles recherches soient privilégiées.

Le présent et dernier chapitre de notre recension présente les opinions des auteurs sur les questions suivantes : a) y a-t-il un problème? b) si oui, quels en sont les éléments et les dimensions? c) quelles sont les solutions possibles à apporter au problème? et d) existe-t-il des preuves appuyant une ou plusieurs des solutions possibles?

8.1 Y a-t-il un problème?

Il semble que l'existence d'un problème mondial d'usage des médicaments ne soit plus à démontrer. Il est peu probable que ce problème soit moins grave au Canada. Notre recension de la littérature indique clairement que ce problème est grave et important. Il s'agit d'un problème de prescription excessive et de prescription inopportune. Dans nombre de cas : a) on prescrit des médicaments inappropriés; b) on prescrit des médicaments inefficaces; c) on ne prescrit pas des médicaments qui seraient efficaces; d) on prescrit des médicaments en quantités inopportunes ou pour une durée inopportune; et e) on prescrit des médicaments coûteux lorsque des médicaments moins coûteux ou même des médicaments en vente libre seraient aussi efficaces, voire plus efficaces.

Il s'ensuit de ces pratiques que les patients ne reçoivent pas toujours le maximum d'avantages de la pharmacothérapeutique, qui représente sans doute actuellement la thérapeutique médicale la plus largement utilisée. En outre, les conséquences économiques de l'usage abusif des médicaments sont répercutées dans les données de dépenses médicales des Canadiens. Non seulement les Canadiens consacrent-ils une proportion plus importante de leurs dépenses totales de santé aux médicaments que les citoyens d'autres pays industrialisés, mais ils consomment également davantage de médicaments qu'eux. Ainsi, malgré que les Canadiens paient moins que d'autres (Américains et Britanniques par exemple) pour les produits qu'ils achètent, les dépenses pharmaceutiques constituent une proportion importante du total des dépenses de santé parce qu'ils reçoivent un plus grand nombre de médicaments chacun.

8.2 S'il existe un problème, quels en sont les éléments?

Le problème de l'usage des médicaments touche les médecins (qui les prescrivent), les pharmaciens (qui les dispensent) et les patients (qui les consomment).

8.2.1 Les médecins

Du point de vue du médecin, l'acte de prescription reste sans conteste problématique. Ces problèmes ont trait à la prescription excessive de médicaments sans preuves d'efficacité à l'appui, aussi bien qu'à la prescription insuffisante de médicaments préventifs tels que les vaccins pour les enfants et adultes non immunisés.

Nous avons cerné plusieurs raisons qui expliquent les prescriptions inopportunes :

a) la formation inadéquate des médecins dans les facultés, notamment à l'application quotidienne des connaissances pharmacologiques;

b) l'insuffisance des sources d'information dont disposent les praticiens quant aux propriétés et indications des médicaments;

c) le fait que les praticiens ne disposent pas du temps nécessaire pour étudier les médicaments nouveaux et évaluer le bien-fondé thérapeutique des assertions des compagnies de produits pharmaceutiques;

d) l'habitude qu'ont prise beaucoup de médecins de confier aux compagnies de produits pharmaceutiques le plus clair de leur formation continue en pharmacologie;

e) la vogue éphémère des produits de prescription médicale.

8.2.2 Les pharmaciens

Le problème est tout aussi complexe et difficile à surmonter pour les pharmaciens. Voici certains des problèmes liés à la pratique pharmaceutique:

a) le fait que les pharmaciens n'ont pas la possibilité de réaliser pleinement leurs possibilités au sein de l'équipe de soins;

b) l'absence d'un système de données adéquat qui permettrait de créer un système efficace d'examen de l'usage des médicaments (y compris des profils de patients);

c) la difficulté qu'il y a à déterminer une méthode précise de définition des coûts d'acquisition;

d) l'absence d'incitatifs poussant les pharmaciens à dispenser des produits génériques équivalents, moins coûteux;

e) l'absence de systèmes de comptabilité uniformes dans les pharmacies, qui permettraient de déterminer avec précision le coût de l'exécution des prescriptions;

f) la difficulté qu'il y a à fixer des honoraires professionnels appropriés.

8.2.3 Les patients

Les patients jouent un rôle de premier plan dans les problèmes d'usage des médicaments. Certes, nombre de ces problèmes procèdent du comportement des médecins et des pharmaciens; toutefois, il existe des liens importants entre tous les intervenants dans le processus de prescription, de dispensation et de consommation des médicaments. Voici certains des problèmes liés aux patients:

a) Les mauvaises communications entre les médecins et leurs patients. Ce problème est illustré par le fait que les médecins négligent souvent d'expliquer (dans un langage compréhensible pour les patients) quels sont les médicaments prescrits, quels sont les résultats attendus, quand et comment les prendre au juste, et pour combien de temps, quels sont les effets secondaires possibles et que faire s'ils se produisent.

b) La réaction des patients au manque de clarté des intentions des médecins au moment de la prescription des médicaments produit souvent des cas de comportement inopportun :

- certains patients s'entendent conseiller de prendre un médicament avant les repas, mais le prennent parfois après les repas;
- certains patients, se voyant avertir de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent certains médicaments, renoncent au whisky et au gin, mais continuent à boire bière et vin;
- certains patients, à qui on a conseillé de prendre un antibiotique fidèlement pendant dix jours, arrêtent après trois jours parce que les symptômes semblent disparus;
- certains patients doublent la dose quotidienne recommandée, estimant peut-être que si trois pilules font du bien, six pilules sont encore mieux;
- certains patients négligent de prendre leurs médicaments pendant trois jours, puis quadruplent la dose le quatrième jour;
- beaucoup de patients négligent d'informer leur médecin ou leur pharmacien d'un incident qui se produit dès le début de la thérapie; retard qui peut entraîner de graves complications.

c) Il existe un problème énorme de non-observance fréquente par les patients des instructions du médecin prescrivant sur l'usage des médicaments. Cette non-observance, dont on a estimé qu'elle touchait jusqu'à 10 pour cent de tous les patients recevant des prescriptions, prend plusieurs formes, par exemple :

- dans les maladies de courte durée, les patients ont tendance à arrêter la thérapeutique dès que les symptômes commencent à être soulagés;
- dans les maladies chroniques de longue durée, certains patients ont tendance à devenir distraits, négligents ou ennuyés;
- lorsqu'on prescrit à un patient une thérapeutique mettant en jeu deux ou trois médicaments ou davantage à la fois, il existe un risque de confusion ou d'effets secondaires désagréables résultant des interactions médicamenteuses, ce qui peut amener certains patients à interrompre la consommation de certains médicaments prescrits, ou de tous.

8.3 Les solutions possibles à apporter au problème

Les auteurs ont identifié un certain nombre d'orientations permettant de résoudre les problèmes d'usage des médicaments. Il convient de souligner que ces problèmes peuvent être confrontés rationnellement, et qu'il vaut la peine de le faire, surtout dans l'intérêt de la qualité des soins, de la santé des patients et de la rentabilité. On a proposé toute une gamme de solutions, allant des stratégies de sensibilisation aux réformes des institutions, en passant par les modifications des programmes. Chacune de ces propositions est décrite et traitée dans le présent rapport.

Le présent chapitre a pour but d'examiner brièvement les possibilités que nous estimons être les plus intéressantes et de traiter de certaines considérations dont il convient de tenir compte dans la création d'un plan stratégique visant à confronter les grands éléments du problème.

Le rapport recense plusieurs orientations possibles; celles qui suivent sont citées le plus fréquemment par les auteurs, qui leur attribuent les meilleures chances de résoudre les problèmes posés par l'usage inopportun des produits de prescription médicale:

a) l'usage de formulaires restreints;

b) la mise en œuvre à grande échelle de systèmes d'examen de l'usage des médicaments;

c) la réforme des pratiques de prescription, de dispensation et d'usage des médicaments, grâce à des techniques de sensibilisation;

d) la mise en œuvre de modes de dédommagement inédits, visant à modifier le jeu des intérêts dans la prescription et l'usage des médicaments;

e) des mesures d'encouragement à la création de structures parallèles de soins, qui valoriseraient la rentabilité tout en garantissant l'accessibilité et la qualité des services;

f) des mesures d'incitation à l'usage de produits génériques équivalents à des produits de marque mais moins coûteux, à efficacité égale;

g) des rapprochements effectifs entre les bases de données réunissant des informations sur les diagnostics et celles intéressant la thérapeutique.

8.3.1 Les formulaires

La question de l'efficacité des formulaires pour l'amélioration de l'usage rationnel des médicaments fait l'objet de longs débats depuis nombre d'années. Ces débats ont trait non seulement à l'efficacité de cette méthode, mais encore à la nature du formulaire (combien de médicaments devraient y figurer, et lesquels), à son caractère (facultatif ou obligatoire), à son application (en établissement seulement, ou pour les patients externes aussi), et à sa rentabilité réelle ou supposée.

Nombre de ces questions restent sans réponse vraiment claire. Il semblerait cependant que les auteurs sont presque unanimes à déclarer que l'utilisation d'un formulaire constitue une méthode efficace de susciter une pharmacothérapeutique plus rentable et rationnelle.

On croit souvent que la plupart des hôpitaux, et particulièrement les grands, utilisent des formulaires. Or, ce ne semble pas être le cas. Une étude assez récente aux États-Unis a mis en lumière les faits suivants :

a) quelque 40 % des grands hôpitaux n'utilisent aucun formulaire, et la situation est sans doute encore pire dans les petits hôpitaux;

b) dans certains cas, il s'est avéré impossible de connaître l'identité de l'ingrédient actif de certains médicaments en consultant le formulaire, les ouvrages de référence courants, ou même le fabricant!

c) il est arrivé que les ouvrages de référence attribuent un médicament à une certaine compagnie, mais que celle-ci nie l'avoir jamais fabriqué;

d) malgré que l'Académie nationale des sciences et le Conseil national de recherche des États-Unis aient sérieusement critiqué l'existence de produits d'association, on a trouvé un grand nombre de ces produits dans les formulaires.

Nous ne connaissons aucune enquête de ce genre menée au Canada. Cependant, les membres de l'équipe de recherche connaissent de grands hôpitaux où n'existe aucun formulaire, et seraient étonnés d'apprendre que la majorité des hôpitaux, même des grands, utilisent un formulaire pharmaceutique obligatoire.

La situation en pratique externe est encore plus lamentable. Malgré que certains régimes de soins externes, tels les organisations de services de santé ou les organisations d'entretien de la santé, aient adopté et utilisent en général un formulaire spécifique, il s'agit là d'exceptions à la règle. Il est donc rare de trouver des formulaires dans la pratique externe; leur usage augmente, mais presque imperceptiblement.

Il n'existe pas d'opinion générale quant au nombre de médicaments nécessaires pour un formulaire pharmaceutique optimal, ou même raisonnable. On a mis de l'avant des chiffres allant d'un peu plus de deux cents entités pharmaceutiques jusqu'à plusieurs milliers de produits. L'OMS a proposé une liste de base de 214 médicaments, dont 182 étaient classifiés «essentiels» et les 32 autres «complémentaires» (Lasagna, 1980). Nombre de pays scandinaves ont adopté des formulaires contenant seulement quelque deux cents médicaments. Bien qu'il n'existe pas d'opinion générale sur le nombre précis de médicaments à inclure dans un formulaire, l'opinion prépondérante semble favoriser un nombre plutôt faible qu'élevé.

8.3.2 L'examen de l'usage des médicaments

On porte une attention croissante au processus d'examen de l'usage des médicaments pour l'évaluation de l'efficacité, des coûts et de la qualité de la prescription et de l'utilisation des médicaments et pour la promotion d'une pharmacothérapeutique rentable sans diminution de la qualité des soins.

La littérature abonde en articles et en rapports traitant de divers aspects de l'examen de l'usage des médicaments. Nombre de ces publications sont à caractère purement descriptif; malgré qu'ils reflètent l'état actuel des connaissances en la matière, on n'y trouve guère les fondements théoriques sur lesquels on puisse fonder un processus approprié à grande échelle.

Rucker (1983) du Collège de pharmacie de l'Université de l'Illinois, dans un article de recension assez récent, décrit excellemment l'état actuel des programmes d'examen de l'usage des médicaments, et présente également une bibliographie exhaustive des grands auteurs sur le sujet. Rucker traite des facteurs conceptuels sous-tendant l'adoption d'un système d'examen de l'usage des médicaments, des variations entre les divers types et de niveaux d'examen, des procédures administratives nécessaires au fonctionnement d'un programme, des objectifs raisonnables à fixer pour un programme, et des autres interventions possibles visant à promouvoir et à réaliser une pharmacothérapeutique plus rationnelle. Cet article comprend également un chapitre traitant des questions de rentabilité de la pharmacothérapie (c'est-à-dire du principe que l'on doit engager des dépenses pour améliorer l'état de santé des patients, tant que le coût est inférieur ou égal aux avantages), ainsi qu'un chapitre traitant des limitations du modèle d'examen de l'usage des médicaments. Voici certaines des questions soulevées dans ce dernier chapitre : la position qu'un comité d'examen pourrait adopter dans l'évaluation de l'usage de la méthode du placebo en thérapeutique; la nécessité de l'uniformisation des éléments de données; la fiabilité des informations diagnostiques; les méthodes disponibles pour assurer la confidentialité des dossiers des patients; la «régression» des praticiens après la stimulation initiale de l'examen; le partage des compétences professionnelles en matière de pratique et de mise en œuvre de l'examen de l'usage des médicaments; un mécanisme de financement permettant d'assurer la continuité de la fonction d'examen; des catalyseurs possibles qui pourraient servir à appuyer le concept de l'examen; et la situation des patients ne faisant pas l'objet d'un programme d'examen.

Rucker déclare, au sujet de l'avenir des programmes d'examen de l'usage des médicaments aux États-Unis (où la situation ressemble de près à celle du Canada) :

> Peut-on considérer l'examen de l'usage des médicaments comme étant une possibilité réelle pour l'amélioration de l'usage des produits de prescription médicale? D'une part, si l'indice du pronostic est mesuré selon le nombre de programmes mûrs et en fonctionnement, le nombre de chercheurs ayant accumulé des connaissances importantes sur le sujet, le climat politique, ou l'enthousiasme professionnel pour le sujet, on ne peut éviter d'arriver à une conclusion pessimiste.
>
> En revanche, si cet indice est fondé sur les carences décrites dans les pratiques d'usage des médicaments, sur la faisabilité de la création et de l'application de normes de bons soins, sur la possibilité de concentrer des efforts correctifs sur une minorité des cliniciens, ou sur les pressions sous-jacentes militant pour le progrès social, il peut être possible de soutenir un argument plus optimiste.
>
> Quelle que soit l'évolution de ces forces opposées, les praticiens doivent savoir que les produits de prescription médicale représentent la thérapeutique la plus souvent utilisée dans la pratique médicale aujourd'hui; il est inévitable que son opportunité soit soumise à validation au fur et à mesure de l'accroissement des connaissances techniques et non techniques sur la prescription. [traduction]

8.3.3 L'usage de techniques de sensibilisation

Notre recension de la littérature sur ce thème nous a vus examiner le processus de formation au niveau des études médicales de premier cycle et post-universitaires et au niveau des activités comprises sous le vocable de la «formation médicale continue» (FMC).

On constate donc plusieurs problèmes dans la formation en pharmacologie des médecins au premier cycle, notamment : a) l'absence d'intégration verticale et horizontale (l'enseignement pharmacologique est dispersé dans toutes les années et toutes les matières); b) une importance excessive attachée aux cours magistraux; c) l'absence de structures ainsi que de possibilités pour les étudiants d'acquérir, et de mettre en pratique, par le biais de problèmes, les aptitudes de solution de problèmes, de prise de décisions et d'intégration qui caractériseront leurs vies professionnelles; d) l'absence d'apprentissage actif structuré; e) l'absence de toute exposition clinique, dès le début du programme, aux problèmes cliniques dans le contexte de la science fondamentale, ce qui permettrait l'application et la généralisation; et f) l'absence d'innovation dans la formation pharmacologique des médecins. Il est urgent d'appuyer des programmes qui puissent remédier à ces problèmes.

Notre recension n'a mis à jour que très peu d'études constituant des bases solides sur lesquelles fonder et développer des politiques de formation visant à améliorer les aptitudes de prescription des médecins. Cependant, nous avons constaté que l'on peut obtenir des effets

durables sur les pratiques de prescription des médicaments en concevant des interventions : a) fondées sur les tendances réelles de prescription par des médecins individuels dans le milieu de pratique (ceci exige un mécanisme de vérification); b) ciblant les utilisateurs et les médecins prescrivant beaucoup; c) concentrées sur des médicaments spécifiques liés au problème de l'amélioration de la qualité des soins (p. ex. les antibiotiques); d) utilisant des documents didactiques spécialement conçus pour l'intervention (p. ex. des publications anti-publicitaires appliquant des principes comportementaux); e) visant à communiquer individuellement les tendances d'usage des médicaments décelées, et à identifier les problèmes possibles; et f) mettant en jeu des consultations individuelles orales ou des réunions sur l'usage des médicaments.

En revanche, ni les bulletins pharmacologiques, les campagnes de sensibilisation, les conférences, les colloques, les présentations vidéo, les cassettes audio, les listes de prix, les rappels ou listes de vérification, les algorithmes décisionnels, les manuels, les directives, l'insistance sur le coût, les brochures envoyées par la poste, ni les publications anti-publicitaires seules n'ont d'effets durables sur la prescription des médicaments.

En outre, il faut concevoir et mener des études à la méthodologie solide visant à répondre aux questions suivantes:

a) les interventions ont-elles un effet plus marqué sur les médecins prescrivant mal?

b) la répétition des interventions auprès des réfractaires, après un intervalle raisonnable (p. ex. 3 mois) peut-elle en améliorer l'impact?

c) peut-on généraliser ces exemples à d'autres types de médecins prescripteurs?

d) quelles sont les mesures minima de vérification, d'intervention et de communication des résultats à mettre en œuvre pour obtenir des prédictions précises?

e) les réactions sont-elles différentes en fonction des sous-catégories de spécialistes?

f) y a-t-il une différence de qualité de prescription entre les stagiaires de niveau post-universitaire et les médecins praticiens?

g) y a-t-il une différence entre les médecins diplômés à l'étranger et ceux diplômés au Canada?

h) les interventions de sensibilisation se sont-elles avérées rentables?

i) y a-t-il des différences entre l'efficacité des mesures éducatives dans les hôpitaux d'enseignement et dans les autres?

8.3.4 La mise en œuvre de modes de dédommagement inédits

La méthode de substitution pour les paiements que l'on évoque le plus souvent est la méthode de paiement par habitant, en vertu de laquelle le pharmacien est payé un montant fixe pour chaque personne figurant à sa liste, lequel défraie le coût de toutes les prescriptions dont celle-ci a besoin.

Le Canada a très peu d'expérience dans les systèmes de paiement par habitant. Ce genre de système est utilisé depuis de nombreuses années aux Pays-Bas, et dans certains cas (en général des zones rurales isolées) dans le cadre du *National Health Service* au Royaume-Uni. Ce mode de paiement a sans doute été utilisé le plus aux États-Unis, par les organisations d'entretien de la santé. Il semble que les paiements par habitant incitent fortement les pharmaciens à dispenser le produit le moins coûteux satisfaisant aux exigences du médecin prescrivant. En outre, lorsque l'on a appliqué cette méthode de paiement à des pharmaciens indépendants hors des organisations d'entretien de la santé, on a constaté que ceux-ci non seulement choisissaient le médicament le moins coûteux qui pût être dispensé avec innocuité, mais encore substituaient des médicaments en vente libre aux produits de prescription médicale, à efficacité égale.

Il ne fait guère de doute que la méthode de remboursement par habitant sera de plus en plus utilisée, même dans un avenir proche. Les essais modestes de ce mode de paiement effectués jusqu'ici ont été couronnés de succès. Lorsque les médecins prescripteurs ont participé aux dispositions de paiement par habitant, on a pu contrôler les coûts avec encore plus de succès, sans compromettre la qualité des soins.

Dans le même temps, on a porté davantage d'attention aux méthodes de substitution pour le remboursement aux pharmaciens des prescriptions exécutées en vertu de régimes d'assurance-médicaments publics et privés. On a constaté un certain intérêt pour la création de nouveaux moyens d'estimer les coûts d'acquisition, et des tentatives d'utiliser le coût d'acquisition estimatif du grossiste (*Wholesaler Estimated Acquisition Costs* - WEAC) ou le coût d'acquisition estimatif du fabricant (*Manufacturer Estimated Acquisition Costs* - MEAC) ont été mises en œuvre. Il existe des variations sur la pratique de l'utilisation des prix de gros moyens (AWP), par exemple l'application d'un escompte proportionnel sur le prix de gros moyen publié, afin d'obliger les pharmaciens à acheter les médicaments directement du fabricant.

On continue à manifester un certain intérêt pour l'application du coût maximum admissible, qui constitue une variante de l'index comparatif Parcost utilisé en Ontario. On connaît une nouvelle variante du programme de coût maximum admissible, le *Pharmacy Incentives Plan* (Régime d'incitatifs pharmaceutiques), en vertu duquel les pharmaciens sont remboursés à raison d'un pourcentage (on a avancé le chiffre initial de 150 %) de l'AWP publié du produit générique le moins coûteux. Ce régime n'a pas encore été mis en vigueur, mais on prévoit qu'il soit introduit dans un proche avenir.

On a également parfois suggéré de créer un service pharmaceutique par commande postale, notamment pour les médicaments prescrits pour des affections chroniques, pour lesquels on dispose du temps nécessaire pour dispenser les médicaments (surtout dans le cas des prescriptions renouvelées). L'expérience dans ces systèmes de commande postale a montré les économies potentielles réalisables, et cette pratique augmente, bien qu'assez lentement, particulièrement aux États-Unis.

Au nombre des autres orientations nouvelles introduites dans les systèmes de produits de prescription médicale dans divers pays, et jusqu'à un certain point au Canada, on compte notamment : a) l'utilisation de coopératives d'achats de pharmacies, ou groupes d'achats, qui représente une tentative de la part des pharmaciens indépendants de réaliser des économies en achetant collectivement en plus grandes quantités; et b) la formation d'organisations de prestations préférentielles (PPO), qui assurent par contrat des prestations spécifiques à un groupe de prestataires identifiés, selon un tarif convenu d'avance (et généralement réduit).

8.3.5 La création de structures parallèles de soins

L'organisation d'entretien de la santé est le type de structure de soins dont on parle le plus aujourd'hui, et qui se répand le plus rapidement, surtout aux États-Unis mais également au Royaume-Uni et même au Canada.

Les résultats aux États-Unis indiquent que ces organisations ont reçu très bon accueil, surtout au cours des dix dernières années. Le nombre des membres de ces organisations a augmenté sensiblement depuis le milieu des années 70; il existe actuellement quelque 20 millions de membres. Le nombre des membres a augmenté de plus de 20 % en 1984; on prévoit que les organisations d'entretien de la santé auront plus de 50 millions de membres au début des années 90.

Cette évolution est importante pour l'usage et les coûts des médicaments parce que les organisations d'entretien de la santé se sont avérées rentables sous bien des aspects de leur système de prestations. Les incitatifs incorporés dans ce système parallèle de soins, fondé sur le paiement par habitant plutôt que sur la rémunération à l'acte, dépassent la rentabilisation des services pour patients hospitalisés, l'usage plus opportun des services des médecins et l'encouragement de mesures d'hygiène préventive visant à réduire la gravité et le nombre des maladies exigeant des ressources considérables, voire l'hospitalisation, pour toucher des domaines tels que la prescription plus opportune des médicaments et la dispensation de produits moins coûteux. Les organisations d'entretien de la santé ont démontré que l'on peut réaliser une réduction importante du coût des produits de prescription (et bien souvent des médicaments en vente libre) pour les membres grâce à l'utilisation de formulaires fermés, aux incitations à la substitution de produits génériques équivalents moins coûteux, à l'achat direct des médicaments

en grandes quantités, à la pratique des offres concurrentielles, à l'utilisation de programmes d'ordinateur avancés pour repérer les tendances aberrantes de prescription ou d'usage, et à un programme raffiné d'examen de l'usage des médicaments. On estime que les coûts de produits de prescription au sein des organisations d'entretien de la santé représentent la moitié environ de leur coût dans les pharmacies communautaires.

8.3.6 Les mesures d'incitation à la substitution de produits génériques

Pendant les années 60, on craignait beaucoup que des contrefaçons inférieures de médicaments ne soient substituées à d'authentiques spécialités. Le législateur a donc, dans la plupart des pays industrialisés, adopté des lois rendant illégale la substitution de tout produit à la spécialité précisée sur l'ordonnance, sans l'accord préalable du médecin prescrivant. Pendant une bonne partie des années 50 et 60, il était presque universellement admis de dispenser la spécialité exacte identifiée sur l'ordonnance.

À la fin des années 60, cependant, on a commencé à remettre en question la sagesse d'une politique qui limitait les possibilités qu'avaient les médecins d'exercer leur jugement professionnel dans la sélection de produits pour l'exécution des prescriptions. Après tout, les pharmaciens avaient le droit, le devoir même, de choisir le produit approprié en exécutant une prescription rédigée en termes génériques. Pourquoi ce même droit ne s'appliquerait-il pas aux prescriptions de spécialités, à moins que le médecin prescripteur ne le défendît? Dès le milieu et la fin des années 60, une bonne partie des prescriptions étaient rédigées en termes génériques; dans le même temps, la réputation de nombreuses compagnies de fabrication s'est confirmée et des normes et restrictions ont été imposées sur tous les produits, y compris les produits importés; ceci a inspiré la confiance dans l'efficacité et la fiabilité de tous les produits. Pendant cette même période, de plus en plus d'intervenants ont commencé à se plaindre du coût élevé des produits de prescription, résultat du quasi-monopole dont jouissaient certaines compagnies sur plusieurs marchés d'entités pharmaceutiques. Il s'est donc produit un renversement des positions sur les lois anti-substitution chez un grand nombre de professionnels et de consommateurs, et notamment chez les organisations représentant leurs intérêts. Dès le début des années 60, on a commencé à abroger les diverses lois anti-substitution dans tout le Canada et aux États-Unis. Au début des années 80, toutes les lois anti-substitution avaient été abrogées. L'Ontario a adopté en 1972 une loi (le projet de loi 144) permettant aux pharmaciens de choisir le produit approprié à dispenser pour exécuter une prescription, pourvu : a) que le produit choisi figure au CDI à l'index Parcost, et b) que le médecin prescripteur n'ait pas spécifiquement interdit la substitution du produit

les y a obligés). Les économies importantes (20 à 25 %) réalisées grâce à la substitution des médicaments ne sont plus à démontrer, et la substitution des produits génériques devient très lentement de plus en plus courante, jusqu'à devenir une réalité acceptée. Un observateur bien connu de la scène américaine déclare : «On se rend compte de plus en plus que le grand débat sur les produits génériques est essentiellement terminé... la grande lutte semble finie, et les champions des produits génériques ont gagné. L'avenir ne connaîtra sans doute que des combats d'arrière-garde.»

Il existe au Canada des possibilités de substitution de produits génériques sensiblement plus intéressantes qu'aux États-Unis, parce que le Canada a modifié en 1969 sa Loi sur les brevets, sa Loi sur les marques de commerce et sa Loi sur les aliments et les drogues afin de prévoir l'attribution obligatoire de licences d'importation de spécialités pharmaceutiques. Chaque demandeur, à moins d'opposition du Commissaire des brevets, pouvait dès lors obtenir une licence d'importation de produits pharmaceutiques, et pouvait commercialiser ceux-ci en concurrence avec le produit de marque de l'inventeur. Ceci voulait dire que toutes les entités pharmaceutiques au Canada pouvaient être disponibles sous forme de plusieurs produits. Les possibilités de substitution de produits pharmaceutiques sont donc meilleures au Canada que dans tout autre pays.

Le récent rapport de la Commission d'enquête Eastman sur l'industrie pharmaceutique (Eastman, 1985) contenant certaines observations très intéressantes sur les conséquences de la substitution des produits génériques au Canada. On y lit, par exemple, que :

> [Les sociétés de produits génériques] ont déclenché une concurrence vigoureuse sur le marché des produits pharmaceutiques au Canada... En 1983, les prix des médicaments génériques étaient à 51 pour cent des prix des marques de substitution des sociétés détentrices de brevets. Grâce à l'attribution obligatoire des licences, les consommateurs et les contribuables canadiens ont payé 211 millions de dollars de moins en 1983 pour ces mêmes médicaments.

8.3.7 La nécessité d'un système effectif de rapprochements entre les bases de données

Pour être efficaces, la plupart des solutions possibles proposées pour confronter le problème de l'usage des médicaments au Canada exigent que soient disponibles des données fiables et complètes. Ces données sont nécessaires pour constituer la base de bonnes décisions de gestion, ainsi que pour évaluer le degré de prescription rationnelle des médicaments par le corps médical. L'examen de l'usage des médicaments, les stratégies de sensibilisation, et l'évaluation de toute intervention proposée dans le but d'influencer les tendances de prescription, de dispensation et de consommation par les patients, rien de tout cela ne peut se faire sans les données nécessaires pour appuyer ces efforts.

Il est donc nécessaire de créer et de mettre en œuvre un système d'information de gestion, ainsi qu'un système informatisé d'enregistrement et de rapprochement des informations sur les tendances de prescription, de dispensation et d'utilisation. Un tel système doit porter sur : a) le rapprochement des informations sur l'identité des médecins prescrivant les médicaments, sur la quantité de médicaments prescrite, et sur la durée des prescriptions; b) les tendances en matière de produits utilisés pour exécuter des prescriptions; et c) le comportement des patients dans l'observance des pharmacothérapeutiques. Il semble que les systèmes «explicites» qui rapprochent directement le diagnostic clinique du médicament, de la posologie et de la durée de la thérapeutique soient plus efficaces que les systèmes «implicites» qui rapprochent des bases de données sur le diagnostic et sur la thérapeutique, indépendamment recueillies. En outre, la collecte et le traitement de donnés comptables précises et uniformes sur les coûts permettront au réseau de distribution des médicaments non seulement de déterminer des estimations précises des coûts d'exploitation, sur lesquelles on puisse baser des honoraires professionnels raisonnables, mais encore de connaître plus précisément les divers éléments des opérations de pharmacie : trésorerie, niveaux de stocks, comptes-clients, et autres données d'importance égale. Sans tous ces divers types de données et un système d'information approprié et complet pour les traiter, le système est sérieusement gêné dans le repérage des déficiences et dans l'application des mesures correctives.

9. RÉFÉRENCES

ASHP. Am J Hosp Pharm 1978;35:326-8.

Abood Richard R. NCSPAE Report on Third Party Prescription Programs. National Council of State Pharmacy Association Executives, 1984.

Agarwal A. Drugs in the Third World. Earthscan Press Briefing Document No.10. London: Earthscan, 1978, p.11.

Abramowitz P, Nold E, Hatfield S. Use of clinical pharmacists to reduce Cefamandole, Cefoxitin, and Ticarcillin costs. Am J Hosp Pharm 1982;39:1176-80.

Abramowitz PW. Controlling financial variables - changing prescribing patterns. Am J Hosp Pharm 1984;41:503-15.

Adler Johnathan L, Burke John P, Finland Maxwell. Infection and antibiotic usage at Boston City Hospital Jan. 1970. Arch Inten Med 1971;127:460-5.

Agenas I, Jacobsson M, Kristoferson K. Diagnos REceptundersokningen. Svensk Farmaceutisk Tidskrift "English Summary" 1980;84:321.

Altmax H, Evenson RC, Sletten IW, Dong WC. Patterns of psychotropic drug prescription in four midwestern state hospitals. Current Therapeutic Research 1972;14(10):667.

Anandan JV. Reducing the number of formulary theophylline preparations. M J Hosp Pharm 1981;38:511-3.

Andreasen F, Bech A, Behrendt F et al. Method of estimating the disposition of drugs in the Danish population by sampling reimbursed prescriptions. Euro J Clin Pharmacol 1979;16:361-7..

Anon. Patients who do not use their prescriptions. Drugs and Therapeutics Bull 1982;20(26):101.

Anon. A drug utilization review program with teeth in it. Hospital Formulary 1977;12(3):194.

Aquilonius SM, Granat M, Hartvig P. Utilization of antiparkinson drugs in Norway, Sweden, Denmark and Finland: 1975-79. Acta Neurol Scand 1981; 64:47-53.

Aranda JV, Callinge JM, Clarkson S. Epidemiologic aspects of drug utilization in a newborn intensive care unit. Seminars in Perinatology 1982;6(2):148-54.

Aranda JV, Cohen BA, Neims AH. Drug utilization in a newborn intensive care unit. J Paediatrics 1976;89(2):315-7.

Association of American Medical Colleges. Physicians for the Twenty-First Century - The GPEP Report. Washington, D.C.: Association of American Medical Colleges, 1984.

Avorn J, Soumerai SB. Improving drug therapy decisions through educational outreach. N Engl J Med 1983;250(13):1728-32.

Aycock EK. PRN drug use in nursing homes. Am J Hosp Pharm 1981;38:105.

Babington MA, Robinson LA, Monson RA. Effect of written information on physicians' knowledge of drug prices. South Med J 1983;76(3):328-31.

Badgley RF and Smith RD. User Charges for Health Services. Toronto: Ontario Council of Health, 1979.

Baksaas I. Patterns in drug utilization - national and international aspects: antihypertension drugs. Acta Med Scan, Suppl 683 1970;59-66.

Balter MB, Levine J, Manheimer DI. Cross-National study of the extent of anti-anxiety/sedative drug use. N Engl J Med 1974;290(14):769.

Barer ML, Evans RG and Stoddart GL. Controlling health care costs by direct charges to patients: snare or delusion. Occasional Paper No. 10, Ontario Economics Council, Toronto, 1979.

Barger RC, Barger J. Pharmacist, nurse cooperate in taking drug histories. Hospitals 1976;50(17):93.

Barnett A, Greese AL, Ayivor EC. The economics of pharmaceutical policy in Ghana. Int J Health Serv 1980;10(3):479-99.

Barnett JW, Alexander AW, Hurchby JP, Wood JP, Bond B, Young DW. Hereford hospital prescribing study description and usefulness. J Soc Med 1981;74(9):661-6.

Barsky A, Stewart R, Burns B, et al. Neighbourhood health centre patients who use minor tranquilizers. International J of the Addictions 1979;14(3):337-354.

Barton JL. A study of the effect of computer feedback on polypharmacy. J Clin Psychiatry Sept.1978;690-2.

Bauer RA, Wortzel LM. Doctor's choice: the physician and his sources of information about drugs. J Marketing Research 1966;3:40-7.

Baum C, Kennedy DL. Drug use and expenditures in 1982. JAMA 1985;253:382-6.

Behling R. A pharmacist's primer on drug utilization review. Am Pharm 1981/345;NS21:33-6.

Berbatis CG, Maher MJ, Plumridge RJ, Stoelwinder JU, Zubrick SR. Impact of a drug bulletin on prescribing oral analgesics in a teaching hospital. Am J Hosp Pharm 1982;38:98-100.

Berchou R. Effect of a consultant pharmacist on medication use in an institution for the mentally retarded. Am J Hosp Pharm 1982;39:1671-4.

Bergman HD. Prescribing of drugs in a nursing home. Drug Intell Clin Pharm 1975;9(7):365-8.

Bergman U, Christen on I, Jansson BB, Wilholm BE. Auditing hospital drug utilization by means of defined daily doses per bed day. Eur J Clin Pharmacol 1980;17:183-7.

Bergman U. Utilization of antidiabetic drugs in the Island of Gotland, Sweden. Agreement between wholesale figures and prescription data. Eur J Clin Pharmacol 1978;14:213-220.

Bergman U and Sjoqvist F. Measurement of drug utilization in Sweden: Methodological and clinical applications. Acta Med Scand Suppl 1984;683:15-22.

Berkanovic E. An appraisal of Medicaid records as a data source. Medical Care 1974;XII:590-5.

Binns TB. Bitter utilization of medicines (editorial). Europ J Clin Pharmacol 1974;7:155-6.

Binns TB. Drug utilization and therapeutic audit. Br J Clin Pharmac 1980;9:227-8.

Blaufuss J. Cost containment through active drug-use review. Topics in Hosp Pharm Mgt 1981;1(3):45-52.

Blazer DG, Federspiel CF, Ray WA, Schaffner W. The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. J Gerontol 1983;38(1):31-6.

Blum R, Kreitman K. Factors affecting individual use of medicines. Pharmaceuticals and Hlth Policy 1981;6:122-185.

Boethius G. Recording of drug prescriptions in the country of Jamtland, Sweden. Eur J Clin Pharmacol 1977;12:37-43.

Boethius G, Westerholm B. Is the use of hypnotics sedatives and minor tranquilizers really a major health problem. Acta Med Scand 1976;199:507-512.

Boethius G, Westerholm B. Purchases of hypnotics, sedatives, and minor tranquilizers among 2,556 individuals in the caemty of Jamtland, Sweden. Acta Psychiat 1977;56:147.

Boykin SP, Burkhart V, Lamy P. Drug use in a day treatment center. Am J Hosp Pharm 1978;35:155-9.

Bressler L, Stewart, Keys. Drug use review in ambulatory care centres. J Ambulatory Care Mgt 1981;4(2):57-68.

Brocklebank John C, Ray Wayne A, Federspiel Charles F, Schaffner William. Drug prescribing during pregnancy. Am J Obstet Gyn 1978;132(30):235-44.

Brodie DC, Lofholm P, Benson R. A model for drug use review in a skilled nursing facility. J Am Pharm Assoc 1977;NS17(10):617-23.

Brodie DC. Drug utilization review/planning hospitals. JAHA 1972;46:103.

Brodie Donald LC, Smith William E. Constructing a conceptual model of drug utilization review. Hospitals 1976;50:143-9.

Brown C, DeSimone E. Use of PRN medications in skilled nursing facilities. Contemporary Pharm Pract 1980;3(4):209-215.

Bryant BG, Mason TL. Nonprescription drug use among hospitalized pediatric patients. Am J Hosp Pharm 1983;40:1669-73.

Buchanan N, Cane RD. Drug utilization in a general intensive care unit. Inten Care Med 1978;4:75-77.

Buckenham S, Sellers EM, Rothman AI. The application of computers in curriculum review and planning. J Med Ed 1986;61:41-5.

Carroll RE, Gallina JN, Jeffrey LP. PRN drug utilization in a unit dose system. Am J Hosp Pharm 1973;30:811-3.

Carter BL, et al. Evaluation of family physician prescribing: Influence of the clinica pharmacist. Drug Intell Clin Pharm 1984;18(10):817-21.

Castle M, Wilfert C, Cate T, et al. Antibiotic use at Duke University Medical Centre. JAMA 1977;237(26):2819-22.

Catford JC. Quality of prescribing for children in general practice. Br Med J 1980;280(6229):1435-7.

Chambers LW, Siabley JC, Spitzer WO, Tugwell P. Quality of care assessment: how to set up and use an indicator condition. Clin Invest Med 1981;4:41-50.

Chapman S. Advertising and psychotropic drugs - the place of myth in ideological reproduction. Soc Sci Med 1979;Nov.13A(6):251-64.

Check WA. How to affect antibiotic prescribing practices. JAMA 1980;244:2594-5.

Cleary, J. Pediatric Prescriptions: Prescribing in general practice. Roy Coll Gen Pract J 1976;26(Suppl.1):34.

Conte R. Training and activities of pharmacist prescribers in a California pilot project. Am J Hosp Pharm 1986;43:375-80.

Cooperstock R. Moodmodifying drugs prescribed in a Canadian city: Hidden problems. Am J Pub Hlth 1971;61(5):1007-16.

Cooperstock R, Parnell P. Research on psychotropic drug use: A review of findings and method Soc Sci Med 1982;16(12):1179-96.

Cooper J, Wellins I, Fish K, et al. Frequency of potential drug-drug interactions. J Am Pharm Assn 1975;NS15(1):24-31.

Corrigan O. Drug prescribing in an orthopaedic hospital with particular reference to night sedative consumption. Irish Med J 1983;76(1):21-4.

Covington TR. Toward a rational approach to the issue of prescribing authority for pharmacists. Drug Intell Clin Pharm 1983;17:660-6.

Covington T. Prescribing authority for pharmacists? Hosp Prac March 1984;13-14.

Craig WA, et al. Hospital use of antimicrobial drugs: survey of 19 hospitals and results of antimicrobial control program. Annals of Medicine 1978;89(2):793-5.

Craig WA, Unan SJ, Shaw WR. Hospital use of antimicrobial drugs, survey at 19 hospitals and results of antimicrobial control program. An Int Med 1978;89:793-5.

Dancey,JW. Drug utilization review at Lions Gate Hospital. Can J Hosp Pharm Mar-Apr 1978(2):55-57.

Danforth D, Hlynka J, Soon J. Drug usage review, part 3: Implementing the long-term care program. Can Pharm J 1981;115(1):9-12.

Danforth PH, et al. Drug usage review, part three: Implementing the long-term care program. Can Pharm J 1982;33:9-12.

Davidson JRT, Raft D, Lewis BF, Gebhardt M. Psychotropic drugs on general medical and surgical wards of a teaching hospital. Archivers of Gen Psychiat 1975;32(4);507.

deGraaff WJ. A multidiscipline approach to tranquilizer misuse. Patient Counselling and Health Education 1983;4(3):156.

Denis PJ. Monitoring of psychotropic drug prescribing in general practice. Br Med J 1979;3:1115-6.

Dinel, B. Infection Control as Viewed by the Hospital Pharmacist. Can J Hosp Pharm 1972;25:111-4.

Eastman HC. The Report of the Commission of Inquiry on the Pharmaceutical Industry. Ottawa: Supply and Services Canada, 1985.

Ellenor G, Frisk A. Pharmacist impact on drug use in an institution for the mentally retarded. Am J Hosp Pharm 1977;34:604-8.

Elzarian EJ, Shirachi DY, Jones JK. Educational approaches promoting optimal laxative use in long-term care patients. J Chron Dis 1980;33:613-26.

Faden H, Eddy E. Evaluation of antibiotic usage in a pediatric hospital. Hospital Formulary 1980;15(12):955-60.

Fejer BA, Smart R. The use of psychoactive drugs by adults. Can Psychiatr Assoc J 1973;18(4):313.

Fendler KJ. The impact of drug bulletins on physician prescribing habits in a health maintenance organization. Drug Intell Clin Pharm 1984;18(7-8):627-31.

Fisher JW, Bianchine J, Palmer A. Survey of clinical pharmacology programs in U.S. and Canadian medical schools. J Med Educ 1980;55:168-72.

Forbes MB, Burke LB, Jones JK. Need for uniform data elements in hospital drug use review. Am J Hosp Pharm 1981;38:711-5.

Gaffin B and Associates. Attitudes of U.S. physicians toward the American Pharmaceutical Industry, Chicago, Ill. 1959..

Gibbs CW, Gibson JT, Newton DS. Drug utilization review of actual versus preferred pediatric antibiotic therapy. Am J Hosp Pharm 1973;30:892-7.

Gilbert DN, Eubanks NL, Jackson JM. The effects of monitoring the use of entamicin in a community hospital. J Med Ed 1978;53:129-34.

Gleary J. Paediatric prescriptions prescribing in general practice. Roy Coll Gen Pract J Supplement 1 1976;26(1):34.

Goldberg T, DeVito CA and Raskin IE. Generic Drug Laws: A Decade of Trial - A Prescription for Progress. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services, 1986.

Gong W, Floyd R. Planning for ambulatory pharmacy services. Contemp Pharm Prac 1980;3(2):78-81.

Gouveia WA, Wissinger RA. Counter-detailing of drugs by pharmacists. Am J Hosp Pharm 1979;36:888.

Grace JF, Goulds RK. An examination of the prescribed therapeutic experience of five-year-olds in general practice. J Roy Coll Gen Practitioners Sept. 1980;529-32.

Grassi C. Antibiotic consumption in Italy. Int J Clin Pharmacol Biopharm 1979;17(4):164-7.

Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug therapy: drug disposition in old age. N Engl J Med 1982;306:1081-8.

Greenlaw CW. Antimicrobial drug use monitoring by a hospital pharmacy. Am J Hosp Pharm 1977;34:835-8.

Gregory J, Knapp D. State-of-the-art of drug usage review. Am J Hosp Pharm 1976;33:925-8.

Grimsson A, Olafsson O. Drug prescription in Iceland. Br J Prev Soc Med 1977;31(1):65-6.

Gross F. Drug utilization - theory and practice. The present situation in the Federal Republic of Germany. Eur J Clin Pharmacol 1981;19(6):387-94.

Groves RE. Therapeutic drug-use review for the Florida medicaid program. Am J Hosp Pharm 1985;42:316-9.

Guernsey B, Ingram N, Hokanson J, et al. Pharmacists' dispensing accuracy in a high-volume outpatient pharmacy service: Focus on risk management. Drug Intell Clin Pharm 1983;17:742-6.

Gustafsson LL and Boethius G. Utilization of analgesics from 1970 to 1978: Prescription patterns in the county of Jantland and in Sweden as a whole. Acta Med Scand 1982;211:419-25.

Haayer F. Rational prescribing and sources of information. Soc Sci Med 1982;16(23):2107-23.

Hall K, Behun M, Irvine-Meek J et al. Use of Cimetidine in hospital patients. CMAJ 1981;124:1579-83.

Hall RC. Patterns in drug utilization - national and international aspects: drug use in Australia. Acta Med Scand Suppl 1984;683:79-80.

Hamilton S. Therapeutic problems and nursing home patients. Drug Intell Clin Pharm 1976;10:703-7.

Hamley JG, et al. Duplicate prescription: an aid to research and review. J Roy Coll Gen Pract 1981;31:648-50.

Hardigan W, Slywka G, Ing H. Distribution and cost of drugs in a pharmaceutically decentralized health maintenance. Contemporary Pharmacy Practice 1980;3(1):23-30.

Harding JM, Modell M, Freudenberg S, MacGregor R, Nicolas RJ, steen CA, Wojciechowski M, Judkin GD. Prescribing: the power to set limits. Br Med J 1985;290:450-3.

Harris CM, Jarman R, Woodman E et al. Prescribing: a suitable case of treatment. J Roy Coll Gen Pract Occasional Paper 1984;24:1-39.

Hartzema AG, Christensen DB. Non-medical factors associated with the prescribing volume among family practitioners in an HMO. Medical Care 1983;21(10):990-1000.

Hawton K, Blackstock E. Deliberate self-poisoning: implications for psychotropic drug prescribing in general practice. J Roy Coll Gen Pract Sept. 1977;560-3.

Haynes BR, Davis DA. A critical appraisal of the efficacy of continuing medical education. JAMA 1984;251:61-4.

Hefner DL. A study to determine the cost-effectiveness of a restrictive formulary: the Louisiana experience. Washington DC: National Pharmaceutical Council, Inc., 1979.

Hemminki E. Review of literature on the factors affecting drug prescribing. Soc Sci Med 1975;9:111-5.

Hemminki E. Problems in the measurement of psychotropic drug consumption. Am J Hosp Pharm 1982;39:325-9.

Hemminki E. The role of prescriptions in therapy. Medical Care 1975;12(2).

Hendeles L. Need for "counter-detailing" antibiotics. Am J Hosp Pharm 1976;33:918-24.

Henderson I. Drug therapy - governmental concerns. Can J Hosp Pharm 1976;29(2):61-71.

Herfindal ET, Bernstein LR, Kishi D. Impact of clinical pharmacy services on prescribing on a cardiothacic/vascular surgical unit. Drug Intell Clin Pharm 1985;19:440-9.

Herfindal ET, Bernstein LR, Kishi DT. Effect of clinical pharmacy services on prescribing of an orthopedic unit. Am J Hosp Pharm 1983;40:1945-51.

Hill RM, Craig J, Chaney M, et al. Utilization of over-the-counter drugs during pregnancy. Clin Obstet Gyn 1977;20(2):381-94.

Hlynka J, Danforth D. Drug usage review Part One Designing the BC Pharmacare Program. Can Pharm J 1981;114(11):421-3.

Hlynka J, Danforth D, Kerr S. Drug usage review part two: Implementing the ambulatory program. Can Pharm J 1981;114(12):467-70.

Hoffmann R. A strategy to reduce drug expenditures with a drug utilization review program. Hosp Pharm 1984;19(1):7-12.

Hoffman RP. Trial retrospective drug audits using the PAS system. Hospital Topics 1980;58(4):20-3.

Hoffman RP. Using the PAS System for hospital drug utilization review. Hospital Progress 1979;60(1):54-68.

Hoffman RP. Perspectives on the hospital formulary. Hospital Pharmacy 1984;19:359-64.

Hood J, Lemberger M, Stewart R. Promoting appropriate therapy in a long-term care facility. J Am Pharm Assoc 1975;NS15(1):32-7.

Hood HE, Wade OL. Use of amphetamines in general practice. Lancet 1968;II:96-7.

Hornbrook MC. Market Structure and Advertising in the U.S. Pharmaceutical Industry: Some Implications for Public Policy. Medical Care 1978;16:90-109.

Horwitz N, Wade OL. Intensive Hospital Monitoring of Adverse Reactions to Drugs. Br Med J 1969;1:531.

Hosek K, Bacikova B, Vinar O. Patterns of psychotropic drug prescriptions in two psychiatric hospitals and two out-patient clients. Activita Nervosa Superior 1981;23(4).

Huber SL, Patry RA. Internal standards: Rationale for use in a drug utilization review program. Drug Intell Clin Pharm 1981;15(10):789.

Huber SL, Patry RA, Hudson HD. Influencing drug use through prescribing restrictions. Drug I Hosp Pharm 1982;39:1898-1901.

Huguley CM. Agranulocytosis induced by diprorone. JAMA 1964;189:938-41.

Impivaara O. Use of cardiac glycosides in Finland. Acta Med Scand 1985;218:285-92.

Ingelfinger FJ. Advertising: information but not education. N Engl J Med 1972;286(24):1318-9.

Ingman SR, Lawson IR, Pierpaoli PG, Blake P. Improved outcomes in hypertension after physician tutorials: a controlled trial. J Am Geriatr Soci 1975;23:309-16.

Inoue F. Implementation of clinical pharmacy services. Hosp Pharm 1978;13(4):278-84.

Jackson MG, Drechsler-Martell CR, Jackson EA. Family practice residents' prescribing patterns. Drug Intell Clin Pharm 1985;(19(3):205-9.

Jaffe S, Bierman CW, Cann H, et al. Requiem for Tetracyclines. Am Academy Paed 1966;142.

James D. Monitoring drugs in hospitals for the mentally handicapped. Br J Psychiat 1983;142:163-5.

Jinks M, Hirschman J. Magnifying the impact of clinical practice by automated drug reviews. Drug Intell Clin Pharm 1978;12(8):470-4.

Johnson MW, Mitch WE, Heller AH, et al. The impact of an educational program on gentamicin use in a teaching hospital. Am J Med 1982;73:9-13.

Johnson RE, Campbell WH, Azevedo DJ. Examining the drug utilization and expenditures of a medically indigent population. Inquiry 1978;XV:38-44.

Johnston TS. Prescription use in the Third World. Lancet 1980; 1:1073.

John GW, Spieler JL. Drug utilization review: a practical approach. Hosp Pharm 1981;16(11):587-98.

Kalchthaler T, Coccaro E, Lichtiger S. Incidence of polypharmacy in a long-term care facility. J Am Geriatr Soc 1977;25(7):308-13.

Kasper JA, Wilson R. Use of prescribed medicines: A proxy indicator of access and health status. International J Hlth Serv 1983;13(3):433-43.

Kass, EH. Antimicrobial drug usage in general hospitals in Pennsylvania. Ann Int Med 1978;89:800-1.

Katz E, Schlamowitz S. Savings achieved through cephalosporin surveillance. Am J Hosp Pharm 1978;35:1521-3.

Keller MH, McCurdy RL. Medical practice without antianxiety drugs. Am J Psychiatry 1975;132(6):654.

Kelly W, White J, Milkler D. Drug usage review in a community hospital. Am J Hosp Pharm 1975;32:1014-7.

Kennedy DL, Forbes MB. Drug therapy for a ambulatory pediatric patients in 1979. Pediatrics 1982;70(1):26-9.

Kennedy SJ. Toward the development of a system to optimize prescription drug therapy. Ann New York Acad Sci Feb. 1978;61-66.

Kidder SW. The cost benefit of drug review in long-term care facilities Am Pharmacy 1982;NS22(7):63-5.

King DJ, Griffiths K, Reilly PM, Merrett JD. Psychotropic drug use in Northern Ireland 1966-80. Psych Med 1982;12(4):819-33.

King DJ, Griffiths K. Patterns in drug utilization - national and international aspects: psychoactive drugs 1966-80. Act Med Scand, Suppl 1984;683:71-77.

Klaukka T, Riska E, Kimmel UM. Use of vitamin supplements in Finland. Eur J Clin Pharmacol 1985;29:355-61.

Knapp DA, Brandon BM, Knapp DE, et al. Incorporating diagnosis information into a manual drug use review system. J Am Pharm Assoc 1977;NS17(2):103-6.

Knapp DA, Knapp DE, Brandon B, West S. Development and application of criteria in drug use review programs. Am J Hosp Pharm 1974;31:648-56.

Knapp DA, Palumbo FB. Dollar costs of conducting drug use review. J Am Pharm Assoc 1977;NS17(4):231-3.

Knapp DE, Crosby DL, Brandon BM, Knapp DA. Can pharmacists influence drug prescribing? A look at eight of the top 25 drug products for 1976. Am J Hosp Pharm 1978;35(5):593-4.

Knapp Dee A, Knapp David A. Strategy for increasing the demand for clinical pharmacists. Am J Hosp Pharm 1979;36:1553-4.

Knapp DA and Palumbo FB eds. Containing Costs in Third Party Drug Programs. Hamilton, Ill: Drug Intelligence Publications, 1978.

Kristoferson K and Wessling A. Tre ars receptundersokningen. Svensk Farmaceutisk Tidskrift 1977;81:309.

Kroenke K. Polypharmacy, causes, consequences and cure. Am J Med 1985;79(2):149-52.

Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics: a brief exposition of the problem and some tentative solutions. Ann Int Med 1973;79:555-60.

Kunin C, Dierks JW. A physician-pharmacist voluntary program to improve prescription practices. N Engl J Med June 26, 1969;1442-6.

Kurucz J, Fallon J. Dose reduction and discontinuation of antipsychotic medication. Hospital of Community Psychiatry 1980;31(2):117-9.

Lamy PP, Krug BH. Review of laxative utilization in a skilled nursing facility. J Am Geriatr Soc 1978;XXVI(12):544.

Lamay AP, Salzer LB, Visconti JA, Ratioteins CY. Strategies for deleting popular drugs from a hospital formulary. Am J Hosp Pharm 1981;38:506-510.

Lancet (editorial). Desert-island Drugs. February 25, 1978.

Lancet (editorial). Dec. 6, 1980:1231-1232.

Laporte JR, Porta M, Capella D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. Br J Clin Pharm 1983;16:301-4.

Lasagna L. World Health Organization list of essential drugs. Ann Intern Med 1980;93:368-9.

Lawson DM, Jick M. Drug prescribing in hospitals: An international comparison. M J Public Health 1976;66(7):644-8.

Lech SV, Friedman GD, Urg HK. Characteristics of heavy users of outpatient prescription drugs. Clin Toxicol 1975;8(6):599-610.

Leigh DA. Antimicrobial usage in 40-3 hospitals in England. J Antimicrobial Chemo 1982;9(1):75-84.

Lemay AP, et al. Strategies for deleting popular drugs from a hospital pharmacy. Am J Hosp Pharm 1981;38:506-10.

Lee PR. America is an ovemedicated society. In: Lasagna L ed. Controversies in Therapeutics. Toronto: Saunders Co., 1980.

Lee PR. Prescription drug use and patient education - the critical role of the pharmacist. Am J Pharm Education 1979;43(4):354-7.

Lipman A. Prescribing by pharmacists. Hospital Formulary 1982;17(12):1557.

Lohr KN, et al. Quality of care in the New Mexico Medicaid program (1971-1975). Med Care 1980;18(Suppl 1):1-129.

London, St. George's Hospital Medical School, September 15-19, 1986.

Maddison B, et al. Drug usage in a western Australian rural community. Aust NZ J Med 1979;9(3):369-74.

Madsen BW, Murphy BP, Wearne KL. Drug usage in a western Australia rural community. Aust NZ J Med 1979;9:269.

Mahon WA, Godden JO. Control of therapy (editorial). Can Med Assoc J 1973;109:89.

Maikai CK, Watkins WM. A survey of outpatient prescriptions dispensed in Kenyatta National Hospital. East Afr Med J 1980;57(9):641-5.

Mant A, Hall H. Trends in psychotropic drug dispensing 1967-1977: the impact of government controls in Australia. Soc Sci Med 1982;16(6):699-706.

Masaki B. O-T-C drugs and the pediatric patient. J Am Pharm Assoc 1975;NS15 (5):239-45.

May FE, Stewart EB, Cluff LE. Drug use in hospitals: Evaluation of determinants. Clin Pharm Ther 1974;16:834-5.

May F, Stewart R, Cluff EC. Drug use in the hospital: Evaluation of determinants. Clin Pharmacol and Thera 1974;16(5):Part 1.

McDevitt DG, and McMeekin, C. Data Collection in Northern Ireland. In: Studies in Drug Utilization. WHO Regional Publication European Series No.8. Copenhagen: WHO,1979;101-11.

McGhan WF, Stimmel Gl, Hall TG, Gilman TM. A comparison of pharmacists and physicians on the quality of prescribing for ambulatory hypertensive patients. Medical Care 1983;21(4):435.

McGhan WF and Stimmel GL. The Pharmacist as Prescriber in Morgan JP and Kagan DV eds. Society and Medication: Conflicting Signals for Prescribers and Patients. Toronto: Lexington Books, 1983.

McGowan John E, Finland Maxwell. Infection and antibiotic usage at Boston City Hospital: Changes in prevalence during the decade 1964-1973. J Infect Dis 1974;129(4):421-8.

McGowan JE Jr, Finland M. Usage of antibiotics in a general hospital: effects of requiring justification. J Infect Dis 1974:130(2):165-8.

Medawar C. Insult or Injury? An Inquiry into the Marketing and Advertising of British Food and Drug Products in the Third World. London: Social Audit Ltd., 1979.

Meirik O, Nygren KG, Smedby B. Demographic techniques in describing contraceptive use applied on the situation in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand 1979;Suppl 88:61-4.

Melander A, Stenberg P. Anxiolytic-hypnotic drug in out-patient care: pronounced reduction of use, misuse and suicide following prescription surveillance and information. Poster presented at the III World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Stockholm, Sweden, July 27-August 1, 1986.

Mikeal R. A study protocol for evaluating the quality of pharmaceutical services. Am J Hosp Pharm 1974;31:657-9.

Miller R. Drug surveillance and drug usage studies: what are they and how do they differ. Am J Hosp Pharm 1974;31:492-3.

Mitchell A, Lovejoy FH, Slone D. Acetaminophen and aspirin prescription, use, and accidental ingestion among children. Am J Dis Child 1982;136;976-9.

Mitchell Allen A, Goldman P, Shapiro S, et al. Intensive drug surveillance in a pediatric hospital. In: Gouveia WA, et al. eds. Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology. Amsterdam: North-Holland Biomedical Press, 1976,311-7.

Mitenko PA, Sitar DA, Aoki FY. Heavy drug use among the elderly: prescription surveys in Manitoba. In: Clinical Pharmacology and Psychiatry: Bridging the Experimental-Therapeutic Gap (London: MacMillan, 1983).

Moreland T, et al. Patterns of drug prescribing for children in hospital. Euro J Clin Pharm 1978;14:39-46.

Morgan K, Gilleard CJ. Patterns of hypnotic prescribing and usage in residential homes for the elderly. Neuropharmacology 1981;20:1355-6.

Morris CN. A finite selection model for experimental design of the Health Insurance Study. In: Aigner Dj, Morris CN (eds). Experimental design in econometrics. J Econ 1979;11:43.

Morse ML, Thomas AA, Gaylord TA, Kellenberger T. Reducing drug therapy-induced hospitalization: Impact of drug utilization review. Drug Information J 1982;16(4):199.

Mossey JM, et al. Manitoba longitudinal study on aging: description and methods. Gerontologist 1981;21(5):551-7.

Muller C. The overmedicated society: Forces in the market place for medical care. Science 1972;176(4034).

Munster AM, Weiner J, Gibson G. Prophylactic antibiotics in surgery: Practices within surgical services of the Veterans' Administration. JAMA 1979;241:717-8.

Murdoch JC. Epidemiology of prescribing in an urban general practice. J Roy Col Gen Pract Oct 1980;593-602.

Naqvi S, Dunkle L, Timmerman K, et al. Antibiotic usage in a pediatric medical centre. JAMA 1979;242(18):1981-4.

Nelson Arthur A Jr, Meinhold James M, Hutchinson Richard A. Changes in physicians attitude toward pharmacists as drug information consultants following implementation of clinical pharmaceutical services. Am J Hosp Pharm 1978;35:1201-6.

Nelson L, Cummings D. Financial impact of a pharmacist-managed medication refill clinic. Military Medicine 1984;149:254-6.

Newman L. Do pharmacists really influence physicians prescribing habits? Am Professional Pharmacist August 1961;19-27.

Neu HC, Howrey SP. Testing the physician's knowledge of antibiotic use: self assessment and learning via videotape. N Engl J Med 1975;293d:1291-5.

Nierenberg DW. Report of survey of clinical pharmacology teaching in U.S. Medical schools and discussion of January 1986 Dartmouth Workshop on teaching clinical pharmacology to medical students. Available upon request from the Am Soc Clin Pharmacol and Ther, 1718 Gallagher Road, Norristown, PA 19401.

Patry R, Juber S, Lee W. Physician and pharmacist perspectives on drug utilization. Hospital Formulary Feb. 1981;157-62.

Patry R, Koreger R. Drug waste and prescribing patterns in two nursing homes. Contemporary Pharm Pract 1978;1(1):28-30.

Perchak G. Reflections on prescribing pharmacists: A clinical blueprint. Am Pharmacy 1983/64;NS23(2):8-9.

Perlin M, Simon K. The epidemiology of drug use during pregnancy. International J Addictions 1979;14(3);355-64.

Plumridge RJ, Stoelwinder JV, Berbatis CG. Improving patient care and pharmacy management: The effect of hospital formularies. Drug Intell Clin Pharm 1984;18:652-6.

Prescott LF, Highley MS. Drugs prescribed for self-poisoners. Br Med J 1985;290:1633.

Principi N, Sher D, Moresco RC. Antibiotic drug monitoring in pediatric patients. Antibiotics and Hospitals 1979;109-117, Alan R. Liss, Inc.

Principi N, Sher D, Moresco RC. Control of antibiotic therapy in pediatric patients. Dev Pharmacol Ther 1981;2(3):145-55.

Provost G. The PSRO and drug utilization review (editorial). Am J Hosp Pharm 1973;30(7):563-5.

Rabin DL, Bush PJ. The use of medicines, historical trends and international comparisons. Int J Health Serv 1974;4:61-87.

Rabin D. Use of medicines: A review of prescribed and nonprescribed medicine use. Medical Care Review 1972;29(1):668-99.

Rabin DL (ed). International Comparisons of Medical Care. Preliminary Report of the World Health Organization/International Collaborative Study of Medical Care Utilization. Special Issue, Milbank Mem Fund Q 1972;50(3,Part 2).

Ray WA, Fedespiel CF, Schaffner W. Prescribing of tetracycline to children less than eight years old: a two-year epidemiologic study among ambulatory patients. JAMA 1977;237:2069-74.

Ray WA, et al. Persistence of improvement in antibiotic prescribing in office practice. JAMA 1985b;253(112):1774-6.

Rayburn W, Wible-Kant J, Bledsoe P. Changing trends in drug use during pregnancy. J Reproductive Med 1982;27(9):569-75.

Ray WA, Federspiel CF, Schaffner W. A study of antipsychotic drug use in nursing home: epidemiologic evidence suggesting misuse. Am J Pub Hlth 1980;70:485-91.

Ray WA, Schaffner W, Federspiel CR. Persistence of improvement in antibiotic prescribing in office practice. JAMA 1985;253(12):1774-6.

Ray WA, et al. Improving antibiotic prescribing in out-patient practice. Non-association of outcome with prescriber characteristics. Medical Care 1985a;23(11):1307-13.

Ray WA, et al. Prescribing of chloramphenicol in ambulatory practice: an epidemiological study among Tennessee Medicaid recipients. Ann Intern Med 1976;84:266-70.

Ray Wayne A, Federspiel Charles F, Schaffner William. The mal-prescribing of liquid Tetracycline preparations. Am J Pub Hlth 1977a;67(8):762-3.

Ray Wayne A, Federspiel Charles, Schaffner W. Study of antipsychotic drug use in nursing homes: Epidemiologic evidence suggesting misuse. Am J Pub Hlth 1980;70(5):485-491.

Ray W, Federspiel C, Schaffner W. Prescribing of Tetracycline to children less than 8 years old. JAMA 1977b;237(19):2069-76.

Reed DM, Hepler CD, Helling DK. Antibiotic use review in ambulatory care using computer-assisted medical record audit. Am J Hosp Pharm 1982;39:280-4.

Reilly TA, Abitabilo N, Metsch JM, Lerman L. A drug use index approach to the evaluation of antibiotic utilization. Mt Sinai J Med 1978;45:489-94.

Repchinsky C. The role of PRN orders in a hospital. Can J Hosp Pharm Jul-Aug 1978;4:126-8.

Riezenstein P et al. Overprescribing iron tablets to elderly people in Sweden. Br Med J 1979;2:962-3.

Roemer MI, Hopkins CE, Carr L and Gartside F. Copayments for ambulatory care: pennywise and pound foolish. Medical Care 1975;13(6):457-66.

Romach MK, Sellers, EM, Wan P, Kara M. Computer analysis of medical curriculum psychopharmacology content. American College Neuropharmacology, December 1986, in press.

Royal College of General Practitioners. An International Classification of the Health Problems of Primary Care. Occasional Paper 1. London: J Roy Coll Gen Pract 1976.

Rucker TD. Basic Methods for Optimizing the Rational Prescribing of Psychoactive Drugs. J Drug Issues 1971;1(4):326-32.

Rucker TD, Visconti JA. How effective are drug formularies? A descriptive and normative study. Washington DC: ASHP Research and Education Foundation Inc., June 1978.

Rucker TD, Visconti JA. Relative drug safety and efficacy: any help for the practitioner? Am J Hosp Pharm 1979;36:1099-1101.

Rucker TD. Drug Utilization Review. In: Society and Medicine, Morgan JP and Kagan DV eds. Lexington, MA: Lexington Books, 1983:25-51.

Rucker TD. Superior hospital formularies: a critical analysis. Hosp Pharm 1982;17:465-24.

Rucker TD. The role of computers in drug utilization review. Am J Hosp Pharm 1972;29:128-34.

Rucker TD. The need for drug utilization review. Am J Hosp Pharm 1970;27:655-8.

Russell W, McKenzie M. Drug usage in newborn intensive care units. Hospital Formulary 1983;18(6):625-38.

Sackett DL and Haynes RB. Is There a Patient Compliance Problem? In: Controversies in Therapeutics, Lasagna L ed. Toronto: W.B. Saunders, 1980, p.552.

Saklad S, Ereshefsky L, Jann M, et al. Clinical pharmacists' impact on prescribing in an acute adult psychiatric facility. Drug Intell Clin Pharm 1984;18:632-4.

Salberg D, Leduc D, Newton R, et al. Use of nonsteroidal and anti-inflammatory drugs in a rheumatologic outpatient clinic. Hospital Formulary 1983;18(8):799-806.

Saskatchewan Medical Association Forms Committee to Mediate Direct Billing Complaints. CMAJ 1980;122:105-6.

Schaffner W, et al. Improving antibiotic prescribing in office practice. A control trial of 3 education methods. JAMA 1983;250(13):1728-32.

Schollenberg E, Albritton Wl. Antibiotic misuse in a pediatric teaching hospital. CMAJ 1980;122:49-52.

Schondelmeyer SW, Trinca CE. Consumer demand for a pharmacist-conducted prescription counselling service. Am Pharm 1983/321;NS23(6):65-8.

Segal JL, Thompson JF, Floyd RA. Drug utilization and prescribing patterns in a skilled nursing facility: need for a rational approach. J Am Geriatr Soc 1979;27(3):117-22.

Segal JH and Bornstein NS. Drug use in the elderly in long-term facilities. Ontario Medical Review 1984;51(1):15.

Sellers EM, Wakeford R, Somer GR. Dean's attitudes towards teaching psychopharmacology and rational prescribing in medical schools. J Med Educ 1987 - submitted.

Shader RI, Greenblatt DJ. Benzodiazepine overuse-misuse. J Clin Psychopharm 1984;4(3):123-4.

Shapiro M, et al. Antibiotic use on the surgical services of 2 Jerusalem hospitals as determined by surveillance and influenced by an intervention program. Rev Infect Dis 1981;3(4):754-9.

Shapiro Mervyn, Townsend Timothy, et al. Use of antimicrobial drugs in general hospitals. N Engl J Med 1979;301(7):351-5.

Sharpe T, Smith M. Patterns of medication use among children in households enrolled in the Aid to Families with Dependent Children Program. Paediatr Res 1983;17:617-9.

Shenfield GM, Jones AN, Pateson JW. Effect of restrictions on prescribing patterns of dextropropoxyphene. Br Med J 1980;281:61-3.

Sheppard C, Collins L, Fiorentino D, Fracchia J, Murlis S. Polypharmacy in psychiatric treatment: I. Incidence at a State Hospital. Current Therapeutic Research 1969;11(12):765.

Silva DA. The use of medication in a residential institution for mentally retarded persons. Ment Retard 1979;17(6):285-8.

Silverman M, Lee PR, and Lydecker M. Pills and the Public Purse. Berkeley: University of California Press, 1981.

Silverman M. The Drugging of the Americas. Berkley: University of California Press, 1976.

Skegg DC, Doll R, Perry J. Use of medicines in general practice. Br Med J 1977;1(6076):1561-3.

Skegg DC. Relation between drug utilization and morbidity. A record linkage study. Acta Med Scan 1984;683:81-7.

Skegg DC. Drug monitoring in general practice. Br Med J 1982;285:1245-6.

Skegg DC, Richards SM, Doll R. Minor tranquillizers and road accidents. Br Med J 1979;1:1917-19.

Skoll SL et al. Drug prescribing for the elderly in Saskatchewan during 1976. Can Med Assoc J 1979;121:1074-81.

Slone D et al. Drug surveillance using nurse monitors. Lancet 1966;2:901-3.

Smith MC. An Analysis of the Impact of Print Advertising on Prescribing. Society and Medication 1983;20:259-78.

Smith MC. Drug product advertising and prescribing: a review of the evidence. Am J Hosp Pharm 1977;34:1208-24.

Sobczak P, Hawkins C, Vasko M. Improvement in drug utilization in an ambulatory care setting by the use of drug profiles for physicians. Hosp Pharm 1984;19(2):98-108.

Soumerai SB and Avorn J. Physician education and cost containment (letter). JAMA 1985;253(13):1876-7.

Stanulovic M, Jakovljevic V, Roncevic N. Drug utilization in paediatrics: Non-medical factors affecting decision making by prescribers. Eur J Clin Pharmacol 1984;27(2):237-41.

Steinberg S. Considerations in the implementation of drug holiday programs in long-term care facilities. Can Pharm J 1984;117(5):214-6.

Stewart JE, et al. Drug usage review sample studies in long term care facilities. Am J Hosp Pharm 1976;33(2):138-44.

Stewart RB, et al. Antacid use in an ambulatory elderly population. A report from Dunedin Program. Dig Dis Sc 1983;28(12):1059-69.

Stewart J, Martfila J, Kabat H, et al. Monitoring drug therapy in skilled nursing facility patients. Drug Intell Clin Pharm 1978;12:704-9.

Stickler GB. Polypharmacy and poisons in pediatrics - the epidemic of overprescribing and ways to control it. Advances in Pediatrics 1980;27:1-29. YearBook Medical Publishers Inc.

Stimmel G, McGhan W, Wincor M, et al. Comparison of pharmacist and physician prescribing for psychiatric inpatients. Am J Hosp Pharm 1982;39:1483-6.

Stimmel G. Political and legal aspects of pharmacist prescribing. Am J Hosp Pharm 1983;40:1343-4.

Stolar MH. Drug use review: operational definitions. M J Hosp Pharm 1978;35:76-8.

Stolar MH. Drug use review: Operational definitions. Am J Hosp Pharm 1978;35:76-8.

Stolar M. Conceptual framework for drug usage review, medical audit and other patient care review procedures. Am J Hosp Pharm 1977;34:139-45.

Stolley PD, Becker MH, McEvilla JD, Lasagna L, Gainor M, Sloan M. Drug prescribing and use in an American community. Ann Intern Med 1972;76:537-40.

Stolley PD, Becker MH, McEvilla JD, Lasagna L, Sloan LM. Drug Prescribing and use in an American community. Ann Intern Med 1985;19(3):205-9.

Storz L. Unprescribed drug products and pregnancy. JOGN-Nursing 1977;6(4):9-13.

Strom BL, et al. The computerized on-line medicaid pharmaceutical analysis and surveillanec system. Clin Pharm Therap 1985;38(4):359-63.

Strom BH, Melmon KL. Can postmarketing surveillance help to effect optimal drug therapy? JAMA 1979;242(22):2420-2.

Stsudnicki-Gizbert D, Segal HJ. Effectiveness of selected pharmacy services in long term care facilities. J Soc Admin Pharm 1983;1(4):187.

Stults BM. Digozin use in the elderly. J Am Geriatric Society 1982;30(3):158-64.

Summers J. Drug use review (editorial). Can J Hosp Pharm Mar-Apr 1978(2):41.

Survey of Living Conditions in Sweden, National Central Bureau of Statistics.

Suzuki N, Pelham L. Cost benefit of pharmacist concurrent monitoring of Cefazolin prescribing. Am J Hosp Pharm 1983;40:1187-91.

Svensk lakemedelsstatistik, Apoteksbolaget Stockholm, 1981.

Swett C. Patterns of drug use in psychiatric inpatient wards. Psychopharmacology Bull 1979;15(2):64-5.

Tait P, Hall D. Pharmacy involvement on a psychiatric unit at St. Paul's Hospital. The Can J Hosp Pharm 1978;31:201-4.

Tiefenbacher M. Problems of Distribution, Availability and Utilization of Agents and Techniques in Developing Countries: Industry Perspectives in the Pharmaceutical Industry and the Third World. Washington, DC: Pharmaceutical Manufacturers' Association, 1979, p.36.

Tolentino P. Recent variations in the use of antibiotics, with particular regard to a major pediatric hospital. Antibiotics and Hospitals 1979;103-7, Alan R. Liss, Inc.

Tremblay J. Creating an appropriate climate for drug use review. Am J Hosp Pharm 1981;38:212-5.

Tsai A, Cooper J, McCall C. Pharmacist impact on hematopoietic and vitamin therapy in geriatric long-term care facility. Hosp Formulary 1982;17(2):225-41.

Tyrer P. Drug treatment of psychiatric patients in general practice. Br Med J 1978;7:1008-10.

Utter MF. Tetracyclines in pediatric practice. Can Med Assoc J 1974;110:380.

Vlasses Ph, Lucarotti Rl, Miller DA, et al. Drug therapy review in a skilled nursing facility: An innovative approach. J Am Pharm Assn 1977;N52(2):92-4.

WONCA. International Classification of the Health Problems of Primary Care. Occasional Paper #1. London: J Roy Coll Gen Pract, 1976.

Wade DN. The background pattern of drug usage in Australia. Clin Pharmacol Ther 1976;19:655-56.

Wade OL. Drug utilization studies - first attempts. Acta Med Scand 1984 ;683:7-9.

Walchle R, Mokercher P, Cooper J. Physician-nurse, and pharmacist-conducted patient drug histories. Contemporary Pharm Pract 1980;3(2):75-8.

Walton H. Ad Recognition and Prescribing by Physicians. J Advertising Res 1980;20:39.

Wardell EM (ed). Controlling the use of therapeutic drugs. An international comparison. Washington: American Enterprise Institute, 1978.

Wardell WH. Advances in pharmacology and thereapeutics, volume 6. Clinical Pharmacology. Duchene-Marullae P ed. Oxford, N.Y.: Pergamon Press, 1978;161-8.

Watson DS, Stenhouse NS, Jellett LB. General practitioner prescribing habits: the Western Australian experience 1972-1973. Med J Aust 1975;2:946-7.

Waxman H, Klein M, Carner E. Drug misuse in nursing homes: An institutional addiction? Hosp Community Psychiatr 1985;36(8):886-7.

Wells KB, Kamberg C, Brook R, Camp P, Rogers W. Health states, sociodemographic factors and the use of prescribed psychotropic drugs. Medical Care 1985;23(11):1295-1306.

Wertheimer AI. A prescription is not a simple matter anymore. Am J Pub Hlth 1983;73(8):844-5.

Wessling A. Continuous recording of drug prescriptions in Sweden: 1974-81 (1986 - in manuscript).

West SK, Brandon BM, Stevens AM, Zauber A, Chase G, Stolley PD, et al. Drug utilisation review in an HMO. Med Care 1977;15:505-14.

West S, Brandon B, Stevens A, et al. Drug utilization review in an HMO. Medical Care 1976;19(10):799.

Westerholm B, et al. Relation between drug utilization and morbidity pattern. Acta Med Scand 1984;683:95-9.

Whyte J, Greenan E. Drug usage and an adverse drug reaction in paediatric patients. Acta Paed Scand 1977;66(6):767-75.

Wilcox JB. Psychotherapeutic prescribing patterns in general practice. New Zealand Med J 1977;85(587):363-6.

Williamson D, Cooper J, Kotzan J. Consultant pharmacist impact on antihypertensive therapy in a geriatric long-term care facility. Hosp Formulary 1984;19(2):123-8.

Williams P. Patterns of psychotropic drug use. Soc Sci Med 1983;17(13):845-51.

Williams P. Recent trends in the prescribing of psychotropic drugs. Health Trends 1980b;12:6-7.

Williams P. The use of prescribed psychotropic medicines. Pub Hlth Rev 1980b;9(3-4):215-247.

Wingert WA, et al. A study of the quality of prescriptions issued in a busy pediatric emergency room. Pub Health Reports 1975;90(5):402.

Wolfson AD and Tuohy CJ. Opting out of Medicare: private medical markets in Ontario. Ontario Economic Council Research Study No. 19. Toronto: University of Toronto Press, 1980.

WHO Regional Office for Europe. Studies in Drug Utilization: Methods and Applications. Regional Publications. European Series, Copenhagen 1979;8.

WHO 1980 Background Document for Reference and Use at the Technical Discussions on National Policy and Practices in Regard to Medicinal Products and Related International Problems. A31 - Technical Discussions - 1, Geneva, 1978.

World Health Organization. Consumption of drugs: report on a symposium, Oslo, 1969. Regional Office for Europe, World Health Organization, Copenhagen, 1970 (Euro-3102).

World Health Organization meeting on "Medical Education and Rational Prescribing of Psychoactive Drugs". London, September 15-19, 1986.

World Health Organization. 1981 Reports cited in Drugs 1981;522:279-94.

World Health Organization. The Selection of Essential Drugs. (Technical Report Series, No.641). Geneva: WHO,1979, 44 pages.

Yudkin JS. Use and misuse of drugs in the third world. Dan Med Bull 1984;31:11-17.

Zil. D. Drug utilization review at University of Wisconsin Hospitals. Hospital Formulary 1978;13(10):806-7.

Zilz D. Pharmacist membership on hospital usage review committee. Am J Hosp Pharm 1976;33:429.

10. BIBLIOGRAPHIE

Abdul-Karim RW. Drug Therapeutics. Clinical Obstetrics and Gynaecology 1977; 20(2):361-2.

Abood Richard R. NCSPAE Report on Third Party Prescription Programs. National Council of State Pharmacy Association Executives, 1984.

Abramowitz PW. Developing clinical services with limited staff. Am J Hosp Pharm 1982; 39:771-2.

Abramowitz PW. Controlling financial variables--changing prescribing patterns. Am J Hosp Pharm 1984; 41:503-15.

Abramowitz PW, Ludwig DJ, Mansur JM, et al. Controlling moxalactam and cefotaxime use with a target drug program. Hosp Pharm 1983; 18:416-20.

Abramowitz PW, Nold EG, Hatfield SM. Use of clinical pharmacists to reduce cefamandole, cefoxitin, and ticarcillin costs. Am J Hosp Pharm 1982; 39:1176-80.

Achong MR, Hauser BA, Krusky BA, Krusky JL. Rational and irrational use of antibiotics in a Canadian teaching hospital. Can Med Assoc J 1977; 1116(3):256-9.

Achong MR, Theal HK, Wood J, Goldberg R, Thompson DA. Changes in hospital antibiotic therapy after a quality-of-use study. Lancet 1977; 2(8048):1118-22.

Adachi WD, Endo AY, Tanaka JY. Controlling admixture waste through pharmacist monitoring. Am J Hosp Pharm 1984; 41:883.

Adams TR, Murray WJ, Hull JH. Impact of patient specific drug interaction information on physician prescribing patterns. Drug Intell Clin Pharm 1980; 14:280-3.

Adler JL, Burke JP, Finland N. Infection and antibiotic usage at Boston City Hospital. Arch Int. Med 1971; 127(3):460-5.

Agarwal A. Drugs in the Third World. Earthscan Press Briefing Document No. 10. London: Earthscan, 1978, p. 11.

Agenas I, Jacobsson M, Kristoferson K. Diagnos Receptundersokningen Svensk. Farmaceutisk Tidskrift "Engligh Summary" 1980; 84:321.

Alberti JC, Waters JK JR, Nightingale CM. Applications of a minicomputer to clinical pharmacy services. Am J Hosp Pharm 1982; 39:1505-7.

Aldridge GW, DeVito CA, Goldberg T, Dickson WM, Moore WF, Vidis JS. Profiles of the doubters:Pharmacists who doubt that members of their profession can safely select among drug products. Contemporary Pharm Practice 1979; 2(2):80-7.

Alexander AM, Wood JB. The Hereford Hospitals Prescribing Study: Changes in the prescribing Patterns of Anti-bacterial agents in the medical wards of a district general hospital over four years. Journal of Clinical and Hospital

Pharmacy 1981; 6(1):57-61.

Alexander MR, Alexander B, Mustion AL, et al. Therapeutic use of albumin. Part 2. JAMA 1982; 247:831-3.

Alexander MR, Ambre JJ, Liskow BI, et al. Therapeutic use of albumin. JAMA 1979; 241:2527-9.

Altmax H, Evenson RC, Sletten IW, Dong WC. Patterns of psychotropic drug prescription in four midwestern state hospitals. Current Therapeutic Research 1972; 14(10):667.

American Pharmaceutical Association. Washington, D.C.: Medicaid Prescription Reimbursement Reform:1985-1986. June, 1986.

Amerson AB. Drug information needs and solutions for several family practitioners. Journal of Clinical Pharmacology 1981; 21:260-2.

Anadan JV. Reducing the number of formulary theophylline preparations. Am J Hosp Pharm 1981; 38:511-3.

Ananth J, Packer A. Prescription Patterns in Outpatients. New York State Journal of Medicine 1978; 78(13):2050-3.

Andersen NA, Bridges-webb C. Prescribing. Royal College of General Practitioners 1976; 2(Supp.1):23-5.

Anderson JE. Prescribing of tranquillizers to women and men. Canadian Medical Association Journal 1981; 125:1229-32.

Anderson PO, Taryle DA. Pharmacist management of ambulatory patients using formalized standards of care. Am J Hosp Pharm 1974; 31:254-7.

Anderson WF, Cowan NR. Arterial blood pressure in healthy older people. Geront Clin 1972; 14:129-36.

Andreasen F, Bech A, Behrendt F, Madsen H, Moustgaard L, Nielsen M. Method of Estimating the Disposition of Drugs in the Danish Population by Sampling Reimbursed Prescriptions. Eur J Clin Pharm 1979; 16:361-7.

Anon. The medications physicians prescribe: Who shall determine the source? Washington, D.C.: Pharmaceutical Manufacturers Association 1972; 4.

Anon. A drug utilization review program with teeth in it. Hospital Formulary 1977; 12(3):194.

Anon. Patients who do not use their prescriptions. Drugs and Therapeutics Bull 1982; 20(26):101.

Anon. Applying performance indicators to the pharmaceutical services. Pharm J 1984; 232:690-1.

Aoki FY, Hildahl V, Large G, Mitenko P, et al. Aging and Heavy Drug Use: A Prescription Survey in Manitoba. J. Chron Dis 1983; 36:75-84.

Apple WS. Problems facing pharmacists under medicare and medicaid. Journal of the Americann Pharmaceutical Assoc 1970; NS10(9):494-500.

Appleby DH, Cullison TE, Edgerton WL. Reducing lost drug charges by monitoring computer generated interdepartmental transfers. Am J Hosp Pharm 1983; 40:982-3.

Appleby DH, Van Lith RM. Continuing a clinical pharmacokinetic dosing service under prospective pricing (letter). Am J Hosp Pharm 1985; 42(8):1708-10.

Aquilonius SM,Granat, M,Hartvig P. Utilization of antiparkinson drugs in Norway, Sweden, Denmark and Finland: 1975-79. Acta Neurol Scand 1981; 64:47-53.

Aranda JV,Callinge, JM,Clarkson S. Epidemiologic aspects of drug utilization in a newborn intensive care unit. Seminars in Perinatology 1982; 6(2):148-54.

Aranda JV,Cohen, BA,Neims AH. Drug utilization in a newborn intensive care unit. J Paediatrics 1976; 89(2):315-7.

Archer C, Brenner M. Women's use of psychotropic medication: A community survey. Canadian Family Physician 1980; 26:867-71.

Arrington DM, Derewicz HJ, Lamy PP. Cost comparison of unit-dose drug distribution for adult and pediatric medicine patients. Am J Hosp Pharm 1974; 31:578-81.

ASHP. Am J Hosp Pharm 1978; 35:326-8.

Association of American Medical Colleges. Physicians for the Twenty-First Century - The GPEP Report. Washington, D.C.: Association of American Medical Colleges, 1984.

Author Unknown. Facts vs Myths:A case Study. Generics July 1986; 8-9.

Author Unknown. National Association of Boards of Pharmacy:FDA speaks out about Service Drug Quality. Generics 1986; (July):5-7.

Author unknown. Paid's New Cost Cutting Alternative. Drug Topics 1976; 120(March):16-18.

Author unknown. Most P & T committees influence hospital drug prescribing patterns. Hosp Formul 1977; 12:482.

Author unknown. ASHP guidelines for hospital formularies. Am J Hosp Pharm 1978; 35:326-8.

Author unknown. Realistic antibiotic audit yields encouraging results. Hospital Inspection Control 1979; February:19-20.

Author unknown. "Reasonable" antibiotic audit criteria reveal drug use appropriate. Hospital Peer Review 1979; 4(1):14-5.

Author unknown. Pharmacists' Role Expands. California Pharmacists 1981; 29(Nov):19.

Author unknown. Drug and therapeutic committees. Aust J Hosp Pharm 1982; 12:1.

Author unknown. Improper prescribing by old physicians brings disciplinary action in Florida. Medical World News 1984.

Author unknown. The challenge of governance: the relationship of the teaching hospital to the university. J Med Educ 1984; 59(3):162-8.

Author unknown. The Economist An anti-depressant for America's Drug Industry. 1985; (Jan):70-71.

Author unknown. Medicaid Prescription Reimbursement Reform:1985-86. The Policy Division American Pharmaceutical Association, June 1986.

Author unknown PH. Effect of pnarmacist intervention on the use of serum drug assays. Am J Hosp Pharm 1981; 38:845-51.

Avorn J. Drug policy in an aging society. Health Aff (Millwood) 1983; 2(3):23-32.

Avorn J. Benefit and cost analysis in geriatric care:Turning age discrimination into health policy. NEJM 1984; 310(20):1294-301.

Avorn J. Drug Revolution Places Prescribing Practices in Question. Business and Health 1984; 1(4):35-9.

Avorn J. Geriatric drug epidemiology and health services research based on large-scale computerized data sets In: Geriatric drug use. Clinical and Social perspectives 1985.

Avorn J, Chan M, Hantley R. Scientific vs commercial sources of influence on the prescribing behaviour of physicians. Am J Med 1982; 73:4-8.

Avorn J, Soumerai SB. Effects of Pharmacists and Physicians on the Quality of Prescribing for Ambulatory Hypertensive Patients. Contemporary Pharmacy Practices 1978; 1:50-6.

Avorn J, Soumerai SB. Use of a computer based medicaid drug data to analyse and correct inapproprite medication use. J Med Syst 1982; 6(4):377-86.

Avorn J, Soumerai SB. Improving drug-therapy decisions through educational outreach: A randomized controlled trial of academically based detailing. New England Journal of Medicine 1983; 308(24):1457-63.

Avorn J, Soumerai SB. A New Approach to Reducing Suboptimal Drug Use. JAMA 1983; 250(13):1752-3.

Avorn F, Soumerai SB. Improving drug therapy decisions through educational outreach. N Engl J Med 1983; 250(13):1728-32.

Aycock EK. PRN drug use in nursing homes. Am J Hosp Pharm 1981; 38(1):105.

Azarnoff DL. Monitoring and control of physician prescribign are needed. In: L. Lasagna (ed.) Controversies in Therapeutics. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1980; 534-41.

Babington M, Robinson L, Monson R. Effect of written information on physicians' knowledge of drug prices. South Med J. 1983; 76(3):328-34.

Bachynsky JA, Hammel RW. Under Tax Supported Programm. Cost of Providing Pharmaceuticals. Journ of the Am Pharm Assoc 1969; NS9(6):269-72.

Badgley RF, Smith RD. User Charges for Health Services. Toronto: Ontario Council of Health, 1979.

Badowski SA, Rosenbloom D, Dawson PH. Clinical importance of pharmacist-obtained medication histories using a validated questionnaire. Am J Hosp Pharm 1984; 41:731.

Bailowitz A, Kaslow RA. Use of Amantadine in the United States, 1977 - 1982. J Infect Dis 1985; 151(2):372-3.

Bain DJG, Haines AJ. A year's study of drug prescribing in general practice using computer-assisted records. Journal of the Royal College of General Practitioners 1975; 25:41-8.

Baird TK, Broekemeier RL, Anderson MW. Effectiveness of a computer-supported refill reminder system. American Journal of Hospital Pharmacy 1984; 41:2395-7.

Baksaas I. Patterns in drug utilization - national and international aspects: antihypertension drugs. Acta Med Scand 1900; Suppl-683:59-66.

Baksaas I, Fugelli P, Halvorsen IK, Lunde PK, Naess K. Prescription of hypertensives in general practice: a study of 4 Norwegian countries in October 1975. Eur J Clin Pharmacol 1978; 14(5):309-17.

Ballinger BR. Simulated discharge system of prescription and long-term drug treatment in a pyschiatric hospital. Acto Psychiatric Scand 1979; 59:40-4.

Balter MB, Levine J. Nature and extent of psychotropic drug usage in the United States. Psychopharmacol Bull 1969; 5(4):3.

Balter MB, Levine J, Manheimer DI. Cross national study of the extent of anti-anxiety sedative drug use. N Engl J Med 1974; 290(14):769-74.

Band RS, Lean DF. Sales Promotion and Product Differentation in Two Prescription Drug Markets. Washington, D.C.: Bureau of Economics Federal Trade Commission; 1977.

Bannon B. OMA prescribes drug alert: You're going through life only partly aware. Windsor Star 1982; Saturday, August 7.

Barclay WR. Prescribing antibiotics: not entirely bad but could be better. JAMA 1981; 245(8):849-9.

Barer ML, Evans RG, Stoddart GL. Controlling health care costs by direct charges to patients: snare or delusion. Toronto: Occasional Paper No. 10: Ontario Economics Council 1979.

Barger RC, Barger J. Pharmacist, nurse cooperate in taking drug histories. Hospitals 1976; 50(17):93.

Barnes MP. Influence of laboratory reports on prescribing of antimicrobials for urinary tract infection. Journal of Clinical Pathology 1980; 33:481-3.

Barnett A, Greese AL, Ayivor EC. The economics of pharmaceutical policy in Ghana. Int J Health Serv 1980; 10(3):479-99.

Barnett JW, Alexander AW, Hutchby JP, et al. Hereford hospital prescribing study: description and usefulness. J Royal Soc Med 1981; 74(9):661-6.

Barriere SL. Worldwide antibiotic misuse. Clin Pharm 1982; 1(1):63-4.

Barriere SL. Cost-containment of antimicrobial therapy. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19(4):278-81.

Barriere SL, Conte JE. Aminoglycoside use monitored by clinical pharmaceutical services. Am J Hosp Pharm 1979; 36:1209-11.

Barsky P. Survey on compulsory licensing. Canadian medical Association Journal 1984; 130:972-3.

Barsky A,Stewart, R,Burns B,et al. 1979. Neighbourhood health centre patients who use minor tranquilizers ; International J of the Addictions:14(3), 337.

Barsness FR, Trinca CE. Activity analysis and cost study of clinical pharmacists practicing in a university medical center: comparison with previously established criteria. Drug Intell Clin Pharm 1978; 12:284-294.

Bartlett EE. Accomplishing more with less under PPS using patient education. Healthcare Finan Manage 1985; 39(Jul):86-93.

Barton JL. A study of the effect of computer feedback on polypharmacy. J Clin Psychiatry 1978; 690:2.

Bass MJ, Baskerville JC. Prescribing of minor tranquillizers for emotional problems in a family practice. Canadian Medical Association Journal 1981; 125:1225-6.

Bauer RA, Wortzel LH. Doctor's choice: The physician and his sources of information about drugs. Journal of Marketing Research 1966; 3:40-7.

Bauer RA. Risk handling in drug adoption: the role of company preferene. Public Opinion Quarterly 1961; 25:546-59.

Baum C, Kennedy DL. Drug use in the United States in 1981. JAMA 1984; 251(10):1293-7.

Baum C, Kennedy DL, Fores MB, Jones JK. Drug use and expenditures in 1982. Journal of American Medical Association 1985; 253(3):382-6.

Bayne JRD, et al. Pharmacists and their relationship with elderly patients. Canadian Medical Association Journal 1983; 129:35-7.

Beck SB, Richards JW, Weeks HA. The mysteries of drug pricing in retail pharmacies. Medical Care 1977; 15(March):241-50.

Becker MH, Stolley PD, Lasagna L, McEvilla JD, Sloane LM. Differential education concerning therapeutics and resultant physician prescribing patterns. Journal of Medical Education 1972; 47(2):118-27.

Behling RJ. A pharmacist's primer on: drug utilization review. American Pharmacy 1981; NS21(6):33-6.

Bell JE, Bouchard VE, South JC, et al. New approach to delivering drug information to the physician through a pharmacy consultation program. Part IV. Evaluation results. Am J Hosp Pharm 1973; 30:300-10.

Bell RW, Osterman J. The Compendium of Pharmaceuticals and Specialties:A Critical Analysis. International Journal of Health Services 1983; 13:107-18.

Bennett BS, Lipman AG. Comparative study of prospective surveillance and voluntary reporting in determining the incidence of adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1977; 34:931-6.

Benson P. Factors Associated with Antipsychotic Drug Prescribing by Southern Psychiatrists. Medical Care 1983; 21(6):639-54.

Berbatis C, Plumridge R, Stoelwinder J. Changing patterns of drug prescription. N Engl J Med (letters) 1983; 309(20):1256-7.

Berbatis CG. The application of national and regional drug usage, morbidity and mortality data by pharmacists to the better prescribing and administration of drugs and surveillance to drug effects. 1981; 55-8.

Berbatis CG, Maher MJ, Plumridge RJ, et al. Impact of a drug bulletin on prescribing oral analgesics in a teaching hospital. Am J Hosp Pharm 1982; 39:98-100.

Berchou RC. Effect of a consultant pharmacist on medication use in an institution for the mentally retarded. Am J Hosp Pharm 1982; 39:1671-4.

Berg T, DeVito C. The impact of state generic drug substituion laws. N.Y. City: Presented at the National Meeting on Prescribing: Proper Prescribing: Conflicting Signals, 1976.

Berger BA. Drug product selection, capitation, contract bids, and things that go bump in the night. Medical Marketing and Media 1981; 61:19.

Bergman U. Drugs for diabetes in N. Ireland, Norway, and Sweden. Eur J Clin Pharmacol 1975; 8:83-9.

Bergman U. Utilization of antidiabetic drugs in the Island of Gotland, Sweden. Agreement between wholesale figures and prescription data. Eur J Clin Pharmacol 1978; 14:213-20.

Bergman U, Agenas I, Dahstrom M. Utilization of psychotropic drugs in Sweden and the other Nordic countries. Clin Pharmacol in Psychiatry 1983.

Bergman U, Bowman G, Wilholm BE. Epidemiology of ADRs to phenformin and metformin. Br Med J 1978; 2:464-6.

Bergman U, Christenson I, Jansson B, Wilholm BE. Auditing hospital drug utilisation by means of defined daily doses per bed-day: a methodological study. Eur J Clin Pharmacol 1980; 17(3):183-7.

Bergman U, Dahlstrom M, et al. Why are psychotropic drugs prescribed to outpatients?. Eur J Clin Pharmacol 1979; 15:249-56.

Bergman HD. Prescribing of drugs in a nursing home. Drug Intell Clin Pharm 1975; 9(7):365-8.

Bergman U, Sjoqvist F. Measurement of drug utilization in Sweden: Methodological and clinical applications. Acta Med Scand Suppl 1984; 683:15-22.

Beringer G, Biel M, Ziegler D. Neurologists' Knowledge of medication costs. Neurology 1984; 34:121-2.

Berkanovi E. An appraisal of Medicaid records as a data source. Medical Care 1974; XII:590-5.

Berki SE, Richards JW, Weeks HA. The mysteries of drug processing in retail pharmacies. Medical Care 1977; 15:241-50.

Bernstein LR, Et al. Utilization of antibiotics: analysis of appropriateness of use. Journal of the Amer. Col. of Emer Physicians and Emergency Medicine 1982; 11(8):400-3.

Bewley T. Prescribing psychoactive drugs to addicts. Br Med J 1980; 281(6238):497-8.

Bewley T, Ghodse AH. Unacceptable face of private practice:prescription of controlled drugs to addicts. BMJ 1983; 286:1876-7.

Bezold C. The Future of Pharmaceuticals:The Changing Environment for New Drugs. N.Y.: John Wiley & Sons, 1981.

Binns TB. Drug utilization and therapeutic audit. Br J Clin Pharmac 1980; 9:227-8.

Binns TB. Bitter utilization of medicines (editorial). Europ J Clin Pharmacol 1974; 7:155-6.

Biron P. A Hopefully Biased Pilot Survey of Physicians' Knowledge of the Content of Drug Combinations. Canadian Medical Association Journal 1973; 109:35-39.

Bishop SA. Cost Effectiveness: Pharmacy systems. Ohio St Med J 1979; May:287-9.

Blackwell B, Cooperstock R. Benzodiazepine Use and the Biopsychosical Model. The J of Family Practice 1983; 17(3):451-8.

Blair WJ, Ortiz G. New revenue and improved services in handling ambulatory radiology patients. Hosp Pharm 1979; 14:608-9.

Blaufuss J. Cost containnment through active drug use review. Topics in Hosp Pharm Mgt 1981; 1(3):45-52.

Blazer DG, Et al. The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in 2 populations. J Gerontol 1983; 38(1):31-6.

Block C, Engelhard D. Antibiotic Prescribing Practices In Older Children. The Lancet 1983; 1(8329):868.

Bloom BS, Jacobs J. Cost effects of restricting cost-effective therapy. Medical Care 1985; 23(7):872-80.

Blum R. Management of the doctor-patient relationship. N.Y.: McGraw Hill, 1960.

Blum R. Commonsense Guide to Doctors, Hospitals and Medical Care. N.Y.: Macmillan Co., 1969.

Blum R. Pharmaceuticals and health policy: international perspectives on provision and control of medicines. London: Croom Helm, 1981.

Blum R, Blum E. Health and Healing in Rural Greece. California: Stanford University Press, 1965.

Blum R, Blum E, Garfield E. Drug Education: Results and Recommendations. Lexington, Mass.: Heath and Company, 1976.

Blum R, Kreitman K. Factors affecting individual use of medicines, Chapter 6 in Blum, R. Pharmaceuticals and Health Policy. London: Croom Helm 1981; 122-85.

Blum R, et al. The Dream Sellers. San Francisco: Jossey-Bass Inc., 1972.

Board J. The impact of pharmacotherapy on the treatment of mental illness. Hospital Formulary 1976; 11(7):359-61.

Bober K, Purohit A. Prefilling Prescriptions and Physician Consent. Contemporary Pharmacy Practice 1982; 5(2):80-4.

Boerema H, Hekster Y, Van der Meer J, et al. Rational Antimicrobial Prophylaxis on a urological ward. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1984; 18:900-3.

Boethius G. The treatment of hypertension - an analysis of drug prescription data. Acta Med Scand 1976; 602:120-3.

Boethius G. Recording of Drug Prescriptions in the county of Jamtland, Sweden: III. Drugs presented for blood donors in a 5 year period. Europ J Clin Pharmacol 1977; 12:45-9.

Boethius G. Recording of Drug Prescriptions in the county of Jamtland,Sweden: II. Drug exposure of pregnant women in relation to course and outcome of pregnancy. Europ J Clin Pharmacol 1977; 12:37-43.

Boethius G. Recording of drug prescriptions in the county of Jamtland, Sweden: Patterns of Drug Usage in 16,600 Invidividuals during 1970-3. Acta Med Scand 1977; 202:241-51.

Boethius G, Sjoqvist F. Doses and dosage intervals of drugs - clinical practice and pharmacokinetic principles. Clin Pharm Therap 1978; 24(3):255-63.

Boethius G, Westerholm B. Is the use of hypnotics, sedatives and minor tranquilizers really a major health problem? Acta Med Acand 1976; 199:507-12.

Boethius G, Wiman F. Recording of Drug Prescriptions in the county of Jamtland, Sweden: I. Methodological aspects. Eur J Clin Pharmacol 1977; 12:31-5.

Boethius G. Recording of drug prescriptions in the country of Jamtland, Sweden. Eur J Clin Pharmacol 1977; 12:37-43.

Boethius G, Westerholm B. Purchases of hypnotics, sedatives, and minor tranquilizers among 2,556 individuals in the caemty of Jamtland,Sweden. Acta Psychiat 1977; 56:147.

Bollish SJ, Kelly WN, Miller DE, et al. Establishing an aminoglycoside pharmacokinetic monitoring service in a community hospital. Am J Hosp Pharm 1981; 38:73-6.

Bonner J, Goldberg A, Smith JA. Do Pregnant women take their iron? Lancet 1969; 1:457.

Bootman JL, Hurd PD, Gaines JA. Physician and pharmacists' attitudes towards drug use. Am J Hosp Pharm 1982; 39(5):818-21.

Bootman JL, McGhan WF. Perspective on the cost-benefit of drug therapy. Clin Res Pract Drug Regul Aff 1985; 3:53-69.

Bootman JL, McGhan WF, Schondelmeyer SW. Application of cost-benefit and cost-effectiveness analysis to clinical practice. Drug Intell Clin Pharm 1982; 16:235-43.

Bootman JL, Rowland C, Wertheimer AI. Cost-benefit analysis: research tool for evaluating innovative health programs. Eval Health Prof 1979; 2:129-54.

Bootman JL, Wertheimer AI, Zaske D, et al. Using discriminant function analysis to estimate the impact of a therapeutic intervention in burn care. Burns 1979; 6:149-55.

Bootman JL, Wertheimer AI, Zaske D, et al. Individualizing gentamicin dosage regimens in burn patients with gram negative septicemia: cost-benefit analysis. J Pharm Sci 1979; 68:267-72.

Bootman JL, Zaske DE, Wertheimer AJ, et al. Cost of individualizing aminoglycoside dosage regimens. Am J Hosp Pharm 1979; 36:368-70.

Borda I, et al. Studies of drug usage in five Boston Hospitals. JAMA 1967; 202(6):506-10.

Borden EK. Post-marketing surveillance drug epidemiology. J Int Med Res .981; 9(6):401-7.

Borden EK, Lee JG. A methodological study of post-marketing drug evaluation using a pharmacy-based approach. J Chron Dis 1982; 35(10):803-16.

Bosso JA, Stephenson SEH, Herbst JJ. 1985. Feasibility and cost savings of intravenous administration of aminoglycosides in outpatients with cystic fibrosis ; Drug Intell Clin Pharm:19-52.

Bottinger LE, Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. Br Med J 1973; 3:339.

Bourinski JE. Reduction of benzodiazepine use. Am J Hosp Pharm 1978; 35(9):1035-8.

Boyd J, Et al. Drug defaulting, part II: analysis of noncompliance patterns. American Journal of Hospital Pharm. (May) 1979; 31:485-491.

Boykin SP,Burkhart, V,Lamy P. Drug use in a day treatment center. Am J Hosp Pharm 1978; 35:155-9.

Brand AJ. Treating ambulatory patients. U.S. Pharmacist 1977; 2:70-4.

Brandon BB, et al. Drug use screening criteria. Hospital Pharmacy 1977; 34:146-51.

Brandvold J, Miller D. Guidelines for the evaluation of antibiotic use in obstetrics and gynaecology. The Can J of Hosp Pharm 1978; 31(5):182-3.

Brandvold JL. Antibiotic utilization monitoring--study and review in a Canadian teaching hospital. Canadian Journal of Hospital Pharmacy 1980; 33:51-6.

Brazelton TB. Effect of prenatal drugs on the behavior of the neonate. American Journal of Psychiatry 1970; 126:95-100.

Breault HJ. Five years with five million child resistant containers. Clinical Toxicol 1979; 7:91.

Bressler L,Stewart,K. Drug use review in ambulatory care centres. J Ambulatory Care Mgt 1981; 4(2):57-68.

Brewster AW, Horton JP. The relationship of drug costs to medical care. Am Journ of Hosp Pharm 1968; 25(4):176-9.

Briggs GG, Smith WE. Pharmacist-physician drug consultations in a community hospital. Am J Hosp Pharm 1974; 31:247-53.

Britton HL, Schwinghammer TL, Romano MJ. Cost containment through restriction of cephalosporins. Am J Hosp Pharm 1981; 38:1897-900.

Brocklebank JC, Ray WA, Federspiel CF, Schaffner W. Drug prescribing during pregnancy. Am J Obstet Gyn 1978; 132(30):235-44.

Brodie D. Drug Utilization and Drug Utilization Review and Control. Washington, D.C.: Department of HEW-PHS-HSMHA-NCHSRD, April 1970.

Brodie DC. Drug utilization and drug utilization review and control. Rockville, Maryland: DHEW Publication No. HSM 72-3002, 1971.

Brodie DC. Drug utilization review/planning hospitals. JAMA 1972; 46:103.

Brodie DC,Lofholm, P,Benson R. A model for drug use review in a skilled nursing facility.. J Am Pharm Assoc 1977; NS17(10):617-23.

Brodie DLC, Smith WE. Constructing a conceptual model of drug utilization review. Hospitals 1976; 50:143-9.

Brook RH, Williams KN, Avery AD. Quality Assurance today and tomorrow: forecast for the future. Annals of Internal Medicine (December) 1976; 85:6.

Brooks PM, Jones J, Lawrence RI, et al. Reducing the pill swill. Audit of clinical pharmacy. Med J Aust 1977; 2:427-8.

Brown DJ, Helling DK, Jones ME. Evaluation of clinical pharmacist consultations in a family practice office. Am J Hosp Pharm 1979; 36:913-4.

Brown C, DeSimone E. Use of PRN medications inn skilled nursing facilities. Contemporary Pharm Pract 1980; 3(4):209-15.

Bryant BG, Mason HL. Nonprescription drug use among hospitalized pediatriic patients. Am J Hosp Pharm 1983; 40:1669-73.

Buchanan EC, Gaither MW. Development of an operating room pharmacy substation on a restricted budget. Am J Hosp Pharm 1986; 43:1719-22.

Buchanan K, Loxdal OE. Continuing education habits of Saskatchewan general practitioners. CMA Journal (December 18) 1971; 105.

Buchanan N, Cane RD. Drug utilization in a general intensive care unit. Inten Care Med 1978; 4:75-7.

Buckenham S,Sellers, EM,Rothman AI. The application of computers in curriculum review and planning. J Med Ed 1986; 61:41-5.

Bureau of Research and Planning California Medical Association. A survey of continuing medical education for physicians. California Medicine (September) 1968; 109.

Burkle WS. Developing a quality assurance program for clinical services. Hosp Pharm 1982; 17:125-47.

Burkle WS, Lucarotti RL, Matzke GR. Documenting the influence of clinical pharmacists. Am J Hosp Pharm 1982; 30:481-2.

Bush PJ.. Psychosocial issues in prescribing; In: Morgan & Kagan Society and Medication: Ch.23, 299.

Bush PJ. Psychosocial issues in prescribing In: J.P. Morgan and D.V. Kagan (Eds.) Society and Medication: Confliction Signals for Prescriber and Patients. Lexington, Mass.: Lexington Books, 1983: 306.

Bush PJ, Rabin DL. Who's using nonprescribed medicines? Medical Care December, 1976; 14:12.

Bush PJ, Rabin DL, Spector KK. Evaluation of a drug therapy protocol in an HMO. Med Care 1979; 17:566-577.

Business & Management News. Market Research:Survey of Pharmacy Sales. The Pharmaceutical Journal 1985; 234(6329):630.

Bussey HI, Hoffman EW. Prospective evaluation of therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit 1983; 5:245-8.

Butterfield WJH. Priorities in Medicine. The Nuffield Provincial Hospitals Trust 1968.

Cahal MF. What the public thinks of the family doctor: folklore and facts. GP 1962; 25:146-57.

Calden G, Dupertus CW, Hokanson JE, Lewis WC. Psychosomatic factors in the rate of recovery from tuberculosis. Psychosomatic Medicine (Sept-Oct) 1960; 22:345-55.

Caldwell RD, Tuck BA. Justification and operation of a critical care satellite pharmacy. Am J Hosp Pharm 1983; 40:2141-5.

Cardoni AA, Pierpaoli PG. Pharmacist's responsibility in controlling nonsocomial infections. Am J Hosp Pharm 1974; 31:839-43.

Carmody G, Vogel D. Unit-dose distribution of controlled substances for the operating room. Am J Hosp Pharm 1986; 43:413-5.

Case RL, Guzzetti PJ. A survey of adverse drug reaction reporting programs in select hospitals. Hosp Pharm 1986; 21:423-33.

Caselnova DA, Dzierba SH, O'Neill MS. Implementing clinical pharmacy services in an outpatient oncology clinic. Am J Hosp Pharm 1985; 42:1348-52.

Castle M, Wilfert CM, Cate TR, et al. Antibiotic use at Duke University Medical Center. JAMA 1977; 237:2819-22.

Catania HF, Ibrahim OH, Guasco SL, et al. Analyzing pharmacy charges using DRGs. Am J Hosp Pharm 1984; 41:920-3.

Chaiton A, et al. Patterns of medical drug use -- a community focus. Canadian Medical Association Journal 1976; 114:33-7.

Chamberlain MA. Computerized support of clinical pharmacy services. Top Hosp Pharm Manage 1982; 1(14):37-46.

Chapman S. Advertising and psychotropic drugs - the place of myth in ideological reproduction. Soc Sci Med Nov. 1979; 13A(6):251-64.

Charney E, et al. How well do patients take oral penicillin? Pediatrics 1967; 40:188.

Chenella FC, Klotz TA, Gill MA, et al. Comparison of physician and pharmacist management of anticoagulant therapy of inpatients. Am J Hosp Pharm 1983; 40:1642-5.

Cheung A, Kayne R. An application of clinical pharmacy services to extended care facilities. California pharmacist 1975; 23:22-8.

Chrischilles EA, Helling DK, Rowland CR. Model for cost-benefit analysis of clinical pharmacy in family practice. Am J Hosp Pharm 1982; 39:992-8.

Chrischilles EA, Helling DK, Rowland CR. Clinical pharmacy services in family practice: cost-benefit analysis. Part 1. Physician time and quality of care. Drug Intell Clin Pharm 1984; 18:333-41.

Christensen DB, Bush PJ. Drug prescribing: Patterns, problems and proposals. Social Science and Medicine 1981; 15A:343-55.

Christensen DB, Wertheimer AI. Sources of information and influence on new drug prescribing among physicians in an HMO. Social Science and Medicine 1979; 13A:313-22.

Christopher L, Crooks J. Are we overconsuming? World Health (April) 1979.

Chrymko MM, Conrad WF. Effect of removing clinical pharmacy input. Am J Hosp Pharm 1982; 39:641.

Chubb JM, Winship HW. Pharmacist's role in preventing medication errors made by cardiac and hyperlipoproteinemic outpatients. Drug Intell Clin Pharm 1974; 8:430-6.

Cleary J. Pediatric Prescriptions: Prescribing in general practice. Royal College of General Practitioners Journal 1976; Suppl. 1, 26:34.

Clinite J, Kabat H. Improving patient compliance. Journal American Pharm. Association (February) 1976; 16.

Clute KF. The general practitioner: A study of medical education and practie in Ontario and Nova Scotia. Toronto: University of Toronto Press, 1963; 300-1.

Cohen MR, Turco SJ, Weltmann AJ. Assessment of the impact and value of clinical pharmacy services. Hosp Pharm 1977; 12:9-20.

Cohen MS. New age in antibacterial therapy: reductionist approach. Hosp Pharm 1984; 19:592-4.

Cohodes DR. Problems in measuring the cost of illness. Eval Health Prof 1982; 5:381-92.

Cole P, Emmanuel S. Drug consultation: its significance to the discharged hospital patient and its relevance as a role for the pharmacist. Am J Hosp Pharm 1971; 28:954-60.

Conte RR. Training and activities of pharmacist prescribers in a California pilot project. Am J Hosp Pharm 1986; 43:375-80.

Cook HD. Brand names or proper names? (The question in perspective). Canadian Medical Association Journal 1964; 91:172.

Cooper JW. Pharmacology: Drug related problems and the elderly. In: O'Hara-Devereaux, M., Andrus, L.H., and Scott, C.D. (Eds.). Eldercare: A practical guide to clinical geriatrics. N.Y.: Grune and Stratton, 1981; 65-81.

Cooperstock R. Special problems of psychotropic drug use among women. Canada's Mental Health 1980; 28:3-5.

Cordova MA, Generali JA, White SJ, et al. Effects of two pharmacy intervention methods on cefazolin dosing interval for surgical prophylaxis. Hosp Pharm 1986; 21:405-8.

Covinsky JO. Role of the clinical pharmacist in medical education. J Clin Pharmacol 1981; 21:198-200.

Covinsky JO, Hamburger S, Twin EJ. Look at the education responsibilities and cost impact ofthe docent clinical pharmacist. Drug Intell Clin Pharm 1980; 14:266-71.

Craig WA, Uman SJ, Shaw WR, et al. Hospital use of antimicrobial: survey at 19 hospitals and results of antimicrobial congrol program. Ann Intern Med 1978; 89:793-5.

Creese AL, Sriyabbaya N, Casabal G, et al. Cost effectiveness appraisal of immunization programs. Bull WHO 1982; 60:621-32.

Curtiss FR. Reimbursement for clinical pharmacy services. Top Hosp Pharm Manage 1982; 2(May):6-21.

Cynamon MH, Kallet KK, Zacher DE. Aminoglycoside policy directed at use and cost. Hosp Formul 1982; 17(June):811-4.

D'Achille KM, Swanson LN, Hill WT. Pharmacist-managed patient assessment and medication refill clinic. Am J Hosp Pharm 1978; 35:60-6.

Daniel EE, Leedham L. Effect on student attitudes of a program of critical evaluation of claims for drugs. Journal of Medical Education 1966; 41:49-60.

Daniels CE, Wertheimer AI. Analysis of hospital formulary effects on cost control. Top Hosp Pharm Manage 1982; Aug:32-49.

Daniels GE, Davidoff E. The mental aspects of TB. American Review of Tuberculosis 1950; 62(5):532-8.

Dao TD. Cost benefit and cost effectiveness analysis of drug therapy. Am J Hosp Pharm 1985; 42:791-802.

Davern PF, Kubica AJ. Controlling drug costs: administrative and clinical strategies. Top Hos Pharm Manage 1984; 3(Feb):49-59.

Davis MS. Physiologic, psychological and demographic factors in patient compliance with doctor's orders. Medical Care 1968; 6:115.

Davis MS. Variations in patients' compliance with doctors' advice: an empirical analysis of patterns of communication. American Journal of Public Health 1968; 58:274-88.

Davis S. Evaluation of pharmacist management of streptococcal throat infections in a health maintenance organization. Am J Hosp Pharm 1978; 35:561-6.

DeNuzzo RV. Substitution: The New York State experience. Medical Marketing and Media 1981; 16:25-9.

DeTorres OH, White RE. Effect of aminoglycoside use restrictions on drug cost. Am J Hosp Pharm 1984; 41:1137-9.

DeVito CA, Wilson A, Vidis J, Genovese R. The drug product information system, Detroit, Michigan: Wayne State University, Department of Community Medicine, School of Medicine, 1977.

Department of Drugs. AMA Article. New York Times: Jan. 28, 1976.

Dice JE, Burckart GJ, Woo JT, et al. Standardized versus pharmacist monitored individualized parenteral nutrition in low birth weight infants. Am J Hosp Pharm 1981; 38:1487-9.

Dickey FF, Mattar ME, Chudzik AM. Pharmacist counselling increases drug regimen compliance. Hospitals 1975; 49(May):85-8.

Dillard KR, Yoshikawa TT, Guse LB. Appropriate usage of antibiotics improved by surveillanace program. Hospitals 1977; 51(Oct):81-5.

Dinel B. Infection Control as Viewed by the Hospital Pharmacist. Can J Hosp Pharm 1972; 25:111-4.

Dixon AS. Drug use in family practice: A personal study. Canadian Family Physician 1978; 24:345-53.

Dodds A, Archambault GF. Medicines in medical care--clinical pharmacist's role. Drug Intell Clin Pharm 1979; 13:290-2.

Doering PL, McCormick WC, Klapp DL, Russell WL. Therapeutic substitution and the hospital formulary system. American Journal of Hospital Pharmacy 1981; 38(12):1949-51.

Doering PL, McCormick WC, Russell WL. Therapeutic substitution practices in short-term hospitals. American Journal of Hospital Pharmacy 1982; 39(6):1028-32.

Dunne M, Herxheimer A, Newman M, Ridley H. Indications and warnings about chloramphenicol. The Lancet 1973; 2:781-3.

Durbin WA, Lapidas B, Goldmann DA. Improved antibiotic usage following introduction of a novel prescription system. JAMA 1981; 246:1796-800.

Durfee DD, Skinner-Domet VM. Cost effectiveness of an enteral products formulary. Am J Hosp Pharm 1984; 41:2352-4.

Eastaugh SR. Limitations on QA effectiveness improving psychiatric inpatient drug prescribing habits of physicians. J Med Syst 1980; 4(1):27-43.

Eaton G, Parish P. Sources of drug information used by general practitioners. Journal of the Royal College of General Practitioners 1976; 26(Suppl.1):58-64.

Eaton G, Parish P. General Practitioners' Views of Information About Drugs. J of R Coll of Gen Pract 1976; 26(Suppl.1):64-8.

Edwards NB, Cohn CK. The prescription Pad Helps Pychiatrists to Motivate Patients. Hospital and Community Psychiatry 1976; 27(9):626.

Edwards R, Michocki R, Knapp D. Evaluation of Antihypertensive Drug Prescribing in a Primary Care Clinic. Contemporary Pharm Practice 1981; 4(4):231-2.

Efron DH, Manian AA. A New International Network for Psychotropic Drug Information. Psychopharmacology Bulletin 1969; 5(1):3-15.

Eisenberg JM, et al. Cost containment and changing physicians practice behaviour: can the fox learn to guard the chicken coop? JAMA 1981; 246:2195-201.

Eisman MM, Wardell WM. The decline in effective patent life of new drugs. Research Management 1981; 21:18-21.

Ekert GM. The role of the clinical pharmacologist and the relationship with the hospital pharmacist. Aust J Hosp Pharm 1975.

Elenbaas RM, Payne VW, Bauman JL. Influence of clinical pharmacist consultations on the useof drug blood level tests. Am J Hosp Pharm 1980; 37:61-65.

Elizondo CP, Quinn FB, Hokanson JA, et al. Impact of preceptor counselling on medical resident prescription writing. Hosp Pharm 1985; 20:157-62.

Ellenor GL, Frisk PA. Pharmacist impact on drug use in an institution for the mentally retarded. Am J Hosp Pharm 1977; 34:604-8.

Elliott RK, Hansen JS. Integrated clinical pharmacy services in the small hospital. Hosp Formul 1977; 12:534-6.

Elmendorf T, Kennard L, Roden D, et al. Utilization patterns of CNS drugs with varying abuse potential. Hospital Formulary 1985; 10(10):487-90.

Elmes PC. The contribution of prescribed drugs to the incidence of accidental and deliberate poisoning in the community. Acta Pharmacol Toxicol 1977; 41(2):517-21.

Elmes PC, Hood H, Wade OL. Prescribing in Northern Ireland: Methods of analysis. Ulster Med J 1976; 45(1):56-8.

Elmes PC, Mcmeekin C. Prescribing in Northern Ireland. Study No. 2: systematic anti-infectives. Ulster Medical J 1978; 47(1):79-87.

Elmslie TJ. Is cimetidine being prescribed indiscriminately? An analytic survey of patients who present with symptons of peptic ulcer disease. Can Med Assoc J 1984; 131:443-7.

Elzarian EJ, Shirachi DY, Jones JK. Educational approaches promoting optimal laxative use in long-term care patients. J Chron Dis 1980; 33:613-26.

Epstein L. The role of the hospital administrator in the control of nonsocomial infections. Rev Infect Dis 1981; 3(4):785-9.

Erickson SH. Primary Care by a Pharmacist in an Outpatient Clinic. American Journal of Hospital Pharmacy 1977; 34:1086-90.

Ericson A, Feldman M, Horton T, et al. Neonatal Medication Surveillance. Amer J Hosp Pharm 1977; 34:1302-07.

Ertel PY, Aldrige MG. Medical Peer Review: Theory and practice. St. Louis: Mosby, 1979.

Evens RP, Yanchick V. Unit-dose systems: drug waste and drug processing time in a long term care facility. Hosp Formul 1984; 19:454-8.

Evey MF, Babuch W, Mueller W. Savings achieved through use of a less concentrated amino acid solution. Am J Hosp Pharm 1979; 36:57-9.

Facchinetti N, Dickson WM. Commentary: Access to Generic Drugs in the 80's: The Politics of a Social Problem. AJPH 1982; 72(5):468-75.

Facchinetti NJ, Dickson WM. Access to generic drugs in the 1950s: The politics of a social problem. Am J Public Health 1982; 72:470.

Farquhar Maccoby. Communications for health: unselling heart disease. Journal of Communications (Summer) 1975; 25:3.

Fassold RW, Gowdey CW. A survey of physicians' reactions to drug promotion. Canadian Medical Association Journal 1968; 98:701-5.

Feder HM, Oster C, Maderazo EG. An audit of chloramphenicol use in a large community hospital. Arch Int Med 1981; 141(5):597-8.

Federspiel CF, Ray WA, Schaffner W. Medicaid records as a valid data source: the Tennessee experience. Med Care 1976; 14:166-72.

Feely JW. What your administrator needs to know to approve a clinical pharmacy program. Hosp Pharm 1973; 8:6-7.

Fendler KJ, Gumbhir AK, Sall K. The impact of drug bulletins on physicians prescribing habits in a health maintenance organization. Drug Intell Clin Pharmacy 1984; 18(7-8):627-31.

Feng C, Cole S, Buhre T, et al. Surveillance of antibiotic utilization in a psychiatric hospital. Hospital Formulary 1982; 17(3):400-7.

Ferguson D, Ng T. The Use of Therapeutic Drug Monitoring. Med J Aust 1980; 1:148-9.

Fessel WJ. Strategic aspects of prescription writing. Prescription Writing 1981; 70(1):30-7.

Fifer WR. Antibiotic utilization audit: basic considerations. QRB 1979; 5(1):9-12.

Fink A, Kosecoff J. Evaluation of clinical services. Drug Intell Clin Pharm 1982; 16:464-8.

Fink A, Kosecoff J, Oppenheimer PR. Assessing whether a clinical pharmacy program is meeting its goals. Am J Hosp Pharm 1982; 39:806-10.

Fink J, McDaniel A, Waite W. The Pharmacists Responsibility to Develop Limits to prescribing Authority. American Pharmacy 1984; NS24(10):74-5.

Finkelstein W, Isselbacher KJ. Drug therapy. New England Journal of Medicine 1978; 299(18):992-6.

Firestone JM. From 1960 through 1979 the Doses Per Average Rx Jumped by 68.2%. Pharmacy Times 1980; 46(9):106-9.

Fisch HU, Gillis JS, Daguet R. A cross-national study of drug treatment decisions in psychiatry. Med Decis Making 1982; 2(2):167-77.

Fisher DJ, Pathak DS. Influence of attitudes, normative beliefs, and situational variables on physicians' use of pharmacists as drug information consultants. Am J Hosp Pharm 1980; 37:483-91.

Fleming DM, Cross KW. Psychotropic Drug Prescribing. Journal of the Royal College of General Practitioners 1984; 34:216-20.

Fletcher LP. Prepaid Drug Plans Sponsored by Pharmacists. Journ of Risk and Insurannce 1967; 34(1):81-94.

Forbes MB, Burke LB, Jones JK. Need for uniform data elements in hospital drug use review. Am J Hosp Pharm 1981; 38:711-5.

Forsell P. Antibiotic prescribing in general practice. Med J Aust 1972; 1(21):1084-7.

Forster DP, Frost CE. Medicinal Self-poisoning and prescription frequency. Acta Psychiatr Scand 1985; 71(6):567-74.

Forsythe G. An enquiry into the drug bill. Medical Care (Jan-March) 1963; 1:1.

Francis V, et al. Gaps in doctor patient communication: patient response to medical advice. New England Journal of Medicine 1969; 280:535.

Francis WR. The Impact of Drug Product Selection in Prescibed Medicine. Contemporary Pharmacy Practice 1980; 3(4):254-7.

Francke DE. The pharmacist's dilemma: Drug product selection using bioavailability data. Drug Intelligence and CLinical Pharmacy 1973; 7:443.

Francke DE. Prescribing habits of physicians. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1973; 7:491-9.

Frank PJ, Klein S, Jacobs J. Cost-benefit analysis of a behavioral program for geriatric inpatients. Hosp Comm Psychiatr 1982; 33:374-7.

Freedy HR, Simonelli RJ. Concurrent monitoring of third-generation cephalosporins. Am J Hosp Pharm 1986; 43:140-141.

Freeland MS, Schendler CE. Natural Health Expenditure Growth in the 1980's:An Aging Population,New Technologies and Increasing Competition. Health Care Financing Review 1985; 4:1-57.

Freeman TR. A study of telephone prescriptions in family practice. Journal of Family Practice 1980; 10(5):857-62.

Freer C. Study of medicine prescribing for elderly patients. Br Med J 1985; 290:1113-6.

Fry DE, Harbrecht PJ, Polk HC. System Prophylactic Antibiotics:Need the 'cost' be so high? Arch Surg 1981; 116:466-9.

Fry J. Natural history of hypertension: a case for selective non-treatment. Lancet 1974; 2(7878):431-3.

Fuchs VR. What is CBA/CEA, and why are they doing this to us? N Engl J Med 1980; 303:937-8.

Fudge RP, Vlasses PH. Third party reimbursement for pharmacist instruction about antihemophilic factor. Am J Hosp Pharm 1977; 34:831-4.

Fulcher RA, Hyland CM. Hypnotics in a general hospital. Ir Med J 1980; 12:479-81.

Fulda TR. Drug cost control: The road to the maximum achievable cost regulations. In: Friedman, Kenneth and Rabaff, Stuart, Towards a National Health Policy. Public Policy in the Control of Health Care Costs. Lexington, Mass: Lexington Books 1977; 55-67.

Gadd J. Demand for pills reduces the pain for manufacturers. Globe and Mail May 13, 1983.

Gagnon J, Rodowskas C. Two Controversial Problems in Third Party Outpatient Prescription Plans. Journal of Risk and Insurance 1972; 39(4):603-11.

Gagnon JP, Eckel FM, Shearer SW. Health Professionals' Use of Drug Information Centers. Amer J Hosp Pharm 1978; 35:1476-81.

Gagnon JP, Salber EJ, Greene SB. Patterns of Prescription and Nonprescription Drug Use in a Southern Rural Area. Public Health Rep 1978; 93(5):433-7.

Gagnonn JP, NNelson AA, Rodowskas CA. A comparison of maintenance and nonmaintenance outpatient prescription directions and duration of coverage and costs per day. Med Care 1975; 13(1):47-58.

Garabedian-Ruffalo SM, Gray DR, Sax MJ, et al. Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. Am J Hosp Pharm 1985; 42:304-8.

Garrettson LK. The child resistant container: a success and a model for accident prevention. AJPH (February) 1977; 67(2):135.

Geddes. Good antimicrobial prescribing - introduction. Lancet 1982; 2:82-9.

Gehlbach SH, Wilkinson W, Hammond W, et al. Improving drug prescribing in a primary care practice. Medical Care 1984; 22(3):193-201.

Genton E. Low dose heparin in the prophylaxis of venous thromboembolism. The Can J of Hosp Pharm 1977; 30(4):101-2.

German PS, Klein LE, McPhee S. Knowledge of and Compliance with Drug Regimens in the Elderly. J of the Amer Geriatrics Society 1982; 30(1):568-71.

Geyman JP. Inappropriate drug prescribing: a soluble problem? J Fam Pract 1982; 15(1):15-8.

Gibson JT, Hanley E, Newton D. Intravenous antibiotic usage in high risk patients compared to FDA approved usage. Amer J Hosp Pharm 1973; 30:116-23.

Gibson RM, Waldo DR. National Health Expenditures in 1981. Health Care Financing Review 1982; 4:8-9.

Gilbert DN, Eubanks NM, Jackson JM. Effects of monitoring the use of gentamicin in a community hospital. J Med Ed 1978; 53:129-34.

Gill D, Loftus B. Prescribing for Children. Irish Medical Journal 1983; 76(12):506-8.

Gill MA, Kern JW, Chenella FC, et al. Gentamicin dosage adjustment by pharmacists. Hosp Formul 1984; 19:925-32.

Gilroy G, et al. Integration of Pharmacy into the Computerized Problem Oriented Medical Information System (POMIS). American Journal of Hospital Pharmacy 1977; 34:155-62.

Glaser BA, Morreau LE. Effects of interdisciplinary team review on the use of antipsychotic agents with severly and profoundly mentally retarded persons. Am J Ment Defic 1986; 90(4):371-9.

Glaser GB, Zawadski RT. Use of psychotropic drugs among the aged revisited. Journal of Psychoactive Drugs 1981; 13(2):195-8.

Glogow E. The 'bad patient' gets better quicker. Social Policy (Nov/Dec) 1973; 4.

Glucksberg,H,Singer,J,1982. The multinational drug companies in Zaire: their adverse effect on cost and availability of essential drugs; Int J Health Serv:12(3)-381.

Goldberg T, Aldridge G, DeVito C, Vidis J, Moore W, Dickson WM. Impact of drug substitution legislation:A report of the first year's experience. J Am Pharm Assoc 1977; 17(4):216-26.

Goldberg T, De Vito C. The Impact of State Generic Drug Substitution Laws. In: Morgan and Kagan, Society and Medication 1983; ch 9:99-110.

Goldberg T, DeVito C. The impact of state generic drug substitution laws. Drug Therapy 1981; 75-80.

Goldberg T, DeVito C, Raskin I. A Decade of Trial-A Prescription For Progress. US Dept of Health and Human Services/Natural Center For Health Services Research and Health Care Technology Assessment NCHSR 86-30 June, 1986.

Goldberg T, DeVito C, Smith D, Stano M, Vidis J, Moore W, Dickson WM. Evaluation of economic effects of drug product selection legislation. Medical Care 1979; XVII(4):411-9.

Goldberg T, DeVito C, Smith D, Stano M, Vidis J, Moore W, Dickson WM. Evaluation of economic effect of drug product selection legislation. Medical Care 1979; 18(4).

Goldberg T, DeVito CA. The impact of state generic drug substitution laws. Drug Therapy, December, 1981; 78.

Goldberg T, Moore W, Koontz T, Facione F, Aldridge G, VIdis J, Vadasy P, Jones G. Evaluation of impact of drug substitution legislation. J Am Pharm Assoc 1976; 16(2):64-90.

Goldschmidt PG. Cost effectiveness model for evaluating health care programs: application to drug abuse treatment. Inquiry 1976; 13:29-47.

Gong W, Miyao T, Cheung A. Disease conditions and Drug Usage by Ambulatory Geriatric Mexican-American Patients. Contemporary Pharmarcy Practice 1978; 1(2):86-90.

Goudreau JB, Morrissey JM. Pharmacy-initiated implementation of a syringe infusion system. Am J Hosp Pharm 1985; 42:584-587.

Gouveia WA. Prospective-pricing strategies for hospital and departmental effectiveness: the pharmacist's response. Am J Hosp Pharm 1985; 42(10):2164-8.

Gowdey CW, Fassold RW. Survey of Doctors' Reaction to the Promotion of New Drugs. Canadian Pharmaceutical Journal 1968; 101:344-50.

Goyan JE. O.D.'ing on medicine. FDA Consumer 1980; 11-5.

Grabowski HG. Drug Regulation and Innovation. Washington, D.C.: American Enterprise Institute for Public Policy Research 1976.

Grabowski HG. Public Policy and pharmaceutical innovation. Health Care Financing Review 1982; 4:75-87.

Grabowski HG. Public Policy and Innovation: the case of pharmaceuticals. Technovation 1982; 1:157-89.

Grabowski HG, Vernon JM, Thomas LG. Estimating the effects of regulation on Innovation:An international comparative analysis of the pharmaceutical industry:Journal of Law and economics,21(April),133,140,. J of Law and Economics 1978; 21:133-40.

Grapes ZXT, Brown TR, Sharpe TR, et al. Quantifying the cost of controlling restricted pharmaceuticals. Part 1. Model. Part 2. Methodology. Top Hosp Pharm Manage 1982; 2(Aug):60-90.

Grassi C. Antibiotic consumption in Italy. Int J Clin Pharmacol Biopharm 1979; 17(4):164-7.

Grauer DW. Improving a hospital pharmacy department's profitability. Am J Hosp Pharm 1983; 40:1182-7.

Gray DR, Garabedian-Ruffalo SM, Chretein SD. Cost justification of a clinical pharmacist managed anticoagulation clinic. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19:575-80.

Gray DR, Namikas EG, Sax MJ ET AL. Clinical pharmacists as allied health care providers to psychiatric patients. Contemp Pharm Pract 1979; 2(3):108-116.

Gray PG, Cartwright A. Choosing and changing doctors. The Lancet 1953; 1308-9.

Green JA, Clementi WA, Bufton MG, et al. Experience with intrainstitutional clinical evaluations of newly marketed preparations as a basis for drug-product selection to hospital formularies. Drug Intell Clin Pharm 1986; 20:69-

73.

Green LW. Evaluation and measurement: some dilemmas for health education. American Journal of Public Health (February) 1977; 67:2.

Green LW, Mullen PD, Stainbrook GL. Programs to reduce drug errors in the elderly: direct and indirect evidence for patient education. In: Improving medication compliance. National Pharmaceutical Council 1984; :59-70.

Greenblatt DJ, Shader RI, Koch-Weser J. Psychotropic drug use in the Boston area. A report of the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Arch Gen Psychiatry 1975; 34(4):518-21.

Greene R. Assuring Quality in Medical Care. Cambridge, Mass.: Ballinger 1976.

Greene R, Simmons J. Improving physician performance. In: Greene R. (Ed.) Assuring quality in medical care: The state of the art. Cambridge, Mass.: Ballinger 1976; 173-89.

Greene SA, Record KE, Rapp RP, et al. Pharmacy initiatives to reduce clindamycin use. Am J Hosp Pharm 1986; 43:1210-1213.

Greenfield PR, et al. Report to the Secretry of State for Social Services of the informal working group on Effective Prescribing. 1982.

Greenlaw CW. Antimicrobial drug use monitoring by a hospital pharmacy. Am J Hosp Pharm 1977; 34:835-838.

Greenlaw CW, Blough S, Haugen RK. Aminoglycoside serum assays restricted through a pharmacy program. Am J Hosp Pharm 1979; 36:1080-1083.

Greenlaw CW, Geiger GS, Haug MT. Use of digoxin serum assays in a nonteaching hospital. Am J Hosp Pharm 1980; 37:1466-1470.

Greenley JR, Mechanic D. The prevalence of psychological distress and help-seeking in a college student population. Social Psychiatry (Jan) 1976; 11(1):1-14.

Greenlick MR, Darsky BJ. A comparison of general drug utilization in a metropolitan community with utilization under a drug prepayment plan. Am J Public Health National Health 1968; 58(11):2121-36.

Gregory JM, Knapp DE. State-of-the-art of drug usage review. Am J Hosp Pharm 1976; 33:925-8.

Griffin JP, Diggle GE. A survey of products licensed in the U.K. from 1971 - 1981. British Journal of Clinical Pharmacology 1981; 12:453-63.

Griffin JP, Long JR. New procedures affecting the conduct of clinical trials in the United Kingdom. British Medical Journal 1981; 283:477-9.

Griffiths K, McDevitt DG. A Community Pharmacy based survey of antihypertensive and antidiabetic drug dosages in Northern Ireland. J of Clinical and Hospital Pharmacy 1983; 8:115-24.

Griffiths K, et al. Validation of observed differences in the utilization of antihypertensive and antidiabetic drugs in Northern Ireland, Norway and Sweden. Eur J Clin Pharmacol 1985; 29:1-8.

Grimsson A, Olafsson O. Drug prescription in Ireland. Br J Prev Soc Med 1977; 31(1):65-6.

Gross F. Drug utilization - theory and practice. The present situation in the Federal Republic of Germany. Eur J Clin Pharmacol 1981; 19:387-94.

Gross FH. Drug utilization data in risk/benefit analyses of drugs - benefit analysis. Acta Med Scand 1984; Suppl-683:141-7.

Gross SM, Sciarra JJ. Why it's important to analyze drugs' cost effectiveness. Pharm Times 1980; 46(Oct):30-35.

Groves RE. Therapeutic drug-use review for the Florida medicaid program. Am J Hosp Pharm 1985; 42:316-9.

Grunt J, Antal M, Krcmery V. Prophylactic use of gentamicin cotrimoxazole and cephalosporins in 10 hospitals in Czechoslovakia. Am J Hosp Pharm 1986; 43:141-3.

Grunt J, Krcmery V, Rosivall. Prophylactic use of restricted antibacterials in Czechoslovakia. Am J Hosp Pharm 1982; 39(10):1678-80.

Grussing PG, Goff DA, Kraus DM, et al. Development and validation of an instrument to measure physicians' attitudes toward the clinical pharmacist's role. Drug Intell Clin Pharm 1984; 18:635-40.

Guernsey BG, Berina LF, Lazarus MC, et al. Cost containment through therapeutic substitution of aminoglycosides. Hosp Pharm 1985; 20:82-95.

Guernsey BG, Hokanson JA, Ingrim NB, et al. Utilization review of digoxin assays: sampling patterns and use. Hosp Pharm 1984; 19:187-200.

Guernsey BG, Ingrim NB, Hokanson JA, et al. Utilization review of theophylline assays: sampling patterns and use. Drug Intell Clin Pharm 1984; 18:906-12.

Gumbhir A, Rodowskas C. Consumer price differentials between generic and brand name prescriptions. American Journal Public Health (October) 1974; 64(10):977.

Haayer F. Rational prescribing and sources of information. Soc Sci Med 1982; 16(23):2017-23.

Hadsall RS, Freeman RA, Norwood GJ. Factors related to the prescribing of selected psychotropic drugs by primary care physicians. Social Science and Medicine 1982; 16:1747-56.

Halberstram MJ. Too many drugs? Forum on Medicine 1979; 2(364):1-23.

Hale WE, Marks RG, Stewart RB. Drug use in a geriatric population. J Am Geriatr Soc 1979; 27(8):374-7.

Hall KW, et al. Use of cimetidine in hospital patients. Canadian Medical Association Journal 1981; 124:1579-85.

Hall RC. Patterns in drug utilization - national and international aspects: drug use in Australia. Acta Med Scand Suppl 1984; 683:79-80.

Hamley JG, Brown SV, Crooks J, et al. Prescribing in general practice and the provision of drug information. J Royal Coll Gen Pract 1981; 31:654-60.

Hamley JG, et al. Duplicate prescription: an aid to research and review. J Royal Coll Gen Pract 1981; 31:648-50.

Hammarlund ER, Ostrom J, Kethley A. The effects of drug counseling and other educational strategies on drug utilization of the elderly. Med Care 1985; 23(2):165-70.

Hammarlund ER, Ostrom JR, Kethley AJ. Effects of drug counseling and other educational strategies on drug utilization of the elderly. Med Care 1985; 23:165-170.

Hamot Medical Centre. A Drug Utilization Program with teeth in it. Hosp Formulary 1977; 12(3):194-8.

Hansten PD, Giusti DL. Drug substitution. Journal of the American Medical Association 1971; 218:448.

Harding JM, Modell M, Freudenbery S, MacGregor Q, Nicholas H, Steen CA, Wojciechowski M, Yudkin CD. Prescribing: the power to set limits. BMS 1985; 290:450-3.

Harris R, Linn MW, Linn BS. Psychotropic drugs in the ambulatory care of elederly males. Med Care 1981; 19(9):930-7.

Hartmann K, Allison J, Hartig P, et al. Measuring prescribing practices in a state mental hospital system. Hosp Community Psychiatry 1979; 30(7):467-9.

Hasday J, Karch F. Benzodiazepine prescribing in a Family Medicine Centre. JAMA 1981; 246(12):1321-5.

Hassar M, Weintraub M. Uniformed consent and the healthy volunteer: an analysis of patient volunteers. In: 'A clinical trial of a new anti-inflammatory drug'. Clinical Pharmacology and Therapeutics (OCTOBER) 1976; 20:4.

Hatfield SM, Alessi LS, Brown TN, et al. Documenting workload to better integrate clinical and distributive services. Am J Hosp Pharm 1985; 42:2175-9.

Hatheway G, Barriere S. Areawide survey of antimicrobial restriction policies and the role of Hospital Pharmacists. Hospital Formulary 1982; 17(8):1095-105.

Hatoum H, Smith MC, Sharpe TR. Attitudes of pharmacy students towards psychosical factors in health care. Soc Sci Med 1982; 16(12):1239-41.

Haug MR. Age and medical care utilizaion patterns. Journal of Gerontology 1981; 36(1):103-11.

Havinghurst C, Hackbarth G. Private Cost Containment. NEJM 1979; 300:1298-305.

Hawkins DW, Fiedler FP, Douglas HL, et al. Evaluation of a clinical pharmacist in caring for hypertensive and diabetic patients. Am J Hosp Pharm 1979; 36:1321-5.

Hawley HB. Curbing antibiotic abuse: a tough pill to swallow. American College of Physicians Observer 1981; October:1-7-8.

Hayman J, Sbravati EC. Controlling cephalosporin and aminoglycoside costs through pharmacy and therapeutics committee restrictions. Am J Hosp Pharm 1985; 42:1343-7.

Hayman JN, Brown TR, Smith MC, Liao W. Physician use and evaluation of a hospital based drug information center. Am J Hosp Pharm 1978; 35:1238-40.

Hayman M, Ditman R. Influence of age and orientation of psychiatrists on their use of drugs. Comprehensive Psychiatry 1966; 7:152-65.

Hazaleus R, Covington T, Rhoades E, et al. Gentamicin Prescribing Patterns and Appropriateness of Usage in a Health Sciences Center. Contemporary Pharmacy Practice 1978; 1(1):36-8.

Hazaleus RE, Greenland S, Berdischewsky M. Injectable cephalosporin use in a community teaching hospital. Am J Hosp Pharm 1982; 39:482-483.

Hefner DL. A study to determine the cost-effectiveness of a restrictive formulary: the Louisiana experience. Washington, D.C.: National Pharmaceutical Council 1979.

Heinzelmann F, Bagley RW. Response to physical activity programs and their effects on health behavior. Public Health Rep. 1970; 85:905.

Hekster YA, Friesen WT, Boerema JBJ. Record-Linked Audit of Drug Utilization Data in a Hospital:Antimicrobial Use on a urology ward. J of Clinical and Hospital Pharmacy 1981; 6(4):277-83.

Hekster YA, Vree TB, Goris RJA, et al. The Defined Daily Dose Per 100 Bed-Days as a unit of comparison and a parameter for studying antimicrobial drug use in a university hospital. J of Clinical and Hospital Pharmacy 1982; 7:251-60.

Helling D, Yesalis C, Norwood GJ, et al. Effects of capitation payment for pharmacy services on pharmacist dispensing and physician prescribing behaviour: II. Therapeutic category analysis, OTC drug usage and drug interactions. Drug Intelligence and CLinical Pharmacy 1981; Sept.:656-64.

Helling DK, Esalis CE, Norwood GH, et al. Effects of capitation payment for pharmacy services on pharmacist dispensing and prescribing behavior. Drug Intell Clin Pharm 1981; 15(7-8):581-9.

Helling DK, Helper C, Herman R. Comparison of computer-assisted medical record audit with other drug use review methods. American Journal of Hospital Pharmacy 1979; 36:1665-71.

Helling DK, Hepler CD, Jones ME. Effects of direct clinical pharmaceutical services on patients' perceptions of health care quality. Am J Hosp Pharm 1979; 36:325-9.

Helling DK, Norwood GJ, Donner JD. An assessment of prescribing using Drug Utilization Review Criteria. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1982; 16:930-4.

Helms RB. Drug Development and Marketing. Washington, D.C.: American Enterprise Institute for Public Policy Research 1975.

Helms RB. Drugs and Health Economic Issues and Policy Objectives. Washington, D.C.: American Enterprise Institute for Public Policy Research 1981.

Hemminki C. Noninvestigational use of unapproved drugs - experience from the Scandinavian countries. Med Care 1981; 19(10):1056-60.

Hemminki E. The effect of a doctor's personal characteristics and working circumstances on the prescribing of psychotropic drugs. Medical Care 1974; 12:351-7.

Hemminki E. The role of prescriptions in therapy. Medical Care 1975; 13:150-9.

Hemminki E. Review of Literature on the Factors Affecting Drug Prescribing. Social Science and Medicine 1975; 9(2):111-6.

Hemminki E. For a critical review of the literature on this topic see: E. Hemminki, Factors influencing drug prescribing--inquiry into research strategy. Drug Intell Clin Pharm 1976; 10:321-9.

Hemminki E. Content Analysis of Drug-Detailing by Pharmaceutical Representatives. Medical Education 1977; 11:210-15.

Hemminki E, Heikkil A. Factors influencing drug prescribing: an inquiry into research strategy. Drug Intelligence and Clin Pharm (June) 1975; 10.

Hemminki E, Heikkil A. Elderly people's compliance with prescriptions and quality of medication. Scandinavian Journal Social Medicine 1975; 3(2):87-92.

Hemminki E, Heikkil A. Content analysis of drug-detailing by pharmaceutical representatives. Medical Education 1977; 2:210-5.

Hemminki E, Personen T. The function of drug company representatives. Scandinavian Journal of Soc Med 1977; 5:105-14.

Henderson I. Drug therapy — governmental concerns. Can J Hosp Pharm 1976; 29(2):61-3.

Henley S, Tester WW, Knapp R. Dissemination of drug information. Hospitals 1968; 42:99-103.

Henricks JN. Audit criteria for drug utilization review. Bethesda, Maryland: American Society of Hospital Pharmacists 1981.

Hepler CD. Cost recovery from per diem charges. Pharm Manage 1979; 151-3.

Hepler CP, et al. How physicians choose the drugs they prescribe. Topics in Hospital Pharmacy Management 1981; 1(3):23-43.

Herbst AL, Cole R, Colton T, Robboy SJ, Scully RE. Age-incidence and risk of diethylstilbestsrol-related clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. American Journal of Obstetrics and Gynecology (May 1) 1977; 128:43.

Herfindal ET, Bernsetein LR, Kishi DT. Impact of clinical pharmacy services on prescribing on a cardiothoracic/vascular surgical unit. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19(6):440-4.

Herfindal ET, Bernstein LR, Kishi DT. Effect of clinical pharmacy services on prescribing on an orthopedic unit. American journal of hospital pharmacy 1983; 40:1945-51.

Herman CM, Radowskas CA. Communicating Drug Information to Physicians. Journal of Medical Education 1976; 51:189-96.

Hermann F. The outpatient prescription label as a source of medication errors. Am J Hosp Pharm 1973; (Feb):30.

Hermann TJ, Matthews CW, Segadelli LJ. Weighing the views of a university hospital and medical school regarding an HMO. J Med Educ 1983; 58(9):686-94.

Hermont CM, Rodowskas EA. Communicating Drug Information to Physicians. Journal of Medical Education 1976; 51:189.

Hernandez L, et al. Use of medicinal plants by ambulatory patients in Puerto-Rico. Am J Hosp Pharm 1984; 41(10):2060-4.

Herrick JD, Manning SH. Monetary incentive for pharmacists to control drug costs. American Journal of Hospital Pharmacy 1985; 42(7):1527-32.

Hjort PF, et al. Relation between drug utilization and morbidity pattern: antihypertensive drugs. Acta Med Scand 1984; Suppl-683:89-93.

Hlynka JN, Danforth DH. Drug usage reveiw. Part I: designing the BC pharmacare program. Canadian Pharmaceutical Journal 1981; 114(11):421-3.

Hoffman R. General suggestions for auditing antibiotic usage. Hospital Pharmacy 1980; 15:143-7.

Hoffman RP. Anti-infective utilization review in a community hospital based on published guidelines. Hospital Pharmacy 1978; 13(9):461-80.

Hoffman RP. Using the PAS system for hospital drug utilization review. Hospital Progress 1979; 60(1):54-6,68.

Hoffman RP. Trial retrospective drug audits: using the PAS system. Hosp Topics 1980; 58(4):22-3.

Hood HE, Wade OL. Use of amphetamines in general practice. Lancet 1968; II:96-7.

Hooper E, Comstock L, Goodwin J, et al. Patient characteristics that influence physician behaviour. Medical Care 1982; 20(6):630-8.

Hornbrook MC. Market Domination and Promoting Intensity in the Wholesale-Retail Sector of the US Pharmaceutical Industry. Rockville, Maryland: Technical Paper Services 5: National Centre for Health Services Research 1976; US Dept of HEW.

Hornbook MC. Commentary. In: Helms Drugs and Health 1981; 152-66.

Horwitz N, Wade OL. Intensive Hospital Monitoring of Adverse Reactions to Drugs. Br Med J 1969; 1:531.

Hosek K, et al. Patterns of psychotropic drug prescriptions in two psychatric hospitals and two outpatient clinics. Activ Nerv Sup (Praha) 1981; 23(40):261-3.

Howie JGR. The doctor and the prescription pad. Ir Med Jr 1979; 72(Supp.12):11-4.

Howie JGR, Bigg AR. Family trends in psychotropic and antibiotic prescribing in general practice. Br Med J 1980; 280:836-8.

Howie JGR, Hutchison KR. Antibiotics and respiratory illness in general practice: prescribing policy and work load. British Medical Journal 1978; 2(6148):1342.

Huber SL, Patau RA, Hudson HD. Influencing drug use through prescribing restrictions Drug I. Am J Hosp Pharmacy 1982; 39(11):1898-901.

Huber SL, Patry RA. Internal standards: rationale for use in a drug utilization review program. Drug Intell Clin Phar 1981; 15(10):789-92.

Huguley. Agranulocytosis induced by dipyrone. JAMA 1964; 189:938-41.

Hutt PB. Investigations and reports respecting FDA regulation of new drugs - Part I & Part II. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1983; 33(4&5):537-48, 674-87.

Ibrahim OM, Catania PN, Mergener MA, et al. Using DRG data to justify additional clinical pharmacy staff. Hosp Pharm 1985; 20:812-7.

Inaraja MT, Paloma JM, Giraldez J, et al. Computer-assisted antimicrobial use monitoring. Am J Hosp Pharm 1986; 43:664-70.

Inciardi JA. Over-the-Counter-Drugs:Epidemiology Adverse Reactions Overdose Deaths and Mass Media Promotion. Addictive Diseases: An International Journal 1977; 3(2):253-72.

Ingelfinger FJ. Advertising: information but not education. N Engl J Med 1972; 286(24):1318-9.

Ingman SR, Lawson IR, Piierpaoli PG, Blake P. Improved outcomes in hypertension after physician tutorials: a controlled trial. J Am Geriatr Soci 1975; 23:309-16.

Ingrim NB, Hokanson JA, Guernsey BG. Physician Noncompliance with Prescription-Writing Requirements. Am J Hosp Pharm 1983; 40:414-7.

Inoue F. How clinical pharmacy practice benefits hospital and patient. Hosp Admin Canada 1976; 18:32-3.

Inoue F. A clinical pharmacy service to reduce psychotropic medication use in an institution for mentally handicapped persons. Ment Retard 1982; 20:70-4.

Inoue F. Implementation of clinical pharmacy services. Hosp Pharm 1978; 13(4):278-84.

Ivey MF, Baluch W, Mueller W. Savings achieved through use of a less concentrated amino acid solution. Am J Hosp Pharm 1979; 36:57-9.

Jackson JD, Smith MC, Sharpe TR, Freeman RA, Hy R. An investigation of prescribed and nonprescribed medicine use behaviour within the household context. Soc Sci and Med 1982; 16(23):2009-15.

Jackson MG, Drechsler-Martel CR, Jackson EA. Family practice residents' prescribing patterns. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19(3):205-9.

Jackson R, Smith M. Relations between price and quantity in community pharmacy. Medical Care (January) 1974; 12:1.

Jackson MG,Drechsler-Martell, CR,Jackson EA. Family practice residents' prescribing patterns. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19(3):205-9.

Jadlow JM. New evidence on innovation and market structures. Managerial and Decision Economics 1981; 2(2):91-6.

Jaffe S, Bierman CW, Cann H, et al. Requiem for Tetracyclines. Am Academy Ped 1966; 142.

Jaffe T. Drugs. Forbes 1983; 131:192-3.

James D. Monitoring drugs in hospitals for the mentally handicapped. Br J Psychiat 1983; 142:163-5.

Jang R, et al. An Evaluation of the Quality of Drug Related Services in Neighborhood Pharmacies. Drugs in Health Care 1975; 2:21-38.

Jarosinski PF. Importance of pharmacist surveillance in a unit-dose drug distribution system. Hosp Pharm 1978; 13:491-500.

Jenkinson J, Aggarwal K. Intravenous additive services: eight years after Breckenridge. Br J Pharm Pract 1983; 5(6):9-10.

Jewesson PJ, Chow AW. Dealing with the misuse of antibiotics in the hospital. Canadian Medical Association Journal 1983; 128:1061-6.

Jewesson PJ, Ho R, Jang Q, et al. Auditing antibiotic use in a teaching hospital: focus on cefoxitin. Canadian Medical Association Journal 1983; 128:1075-8.

Jewesson PJ, Q. Jang RHO, Watts G, Chow AW. Auditing antibiotic use in a teaching hospital: Focus and Cefoxitin. Canadian Medical Association Journal 1983; 128:1075-8.

Jick H, et al. Comprehensive Drug Surveilance. Journal of the AMA 1970; 213:1455-60.

Jinks M, Hirschman JL. Magnifying the impact of clinical practice by automated drug reviews. Drug Intell Clin Pharm 1978; 12(8):470-4.

Jogerst GJ, Pippe SE. Antibiotic use among medical specialities in a community hospital. JAMA 1981; 245(8):842-6.

Johannsen WJ, et al. On accepting medical recommendations. Arch Environ Health 1966; 12:63.

John GW, Burkhart VD, Lamy PP. Pharmacy personnel activities and costs in decentralized and centralized unit-dose drug distribution systems. Am J Hosp Pharm 1976; 33:38-43.

Johnson FL, Winship HW, Trinca CE. Neonatal medication surveillance by the pharmacist. Am J Hosp Pharm 1977; 34:609-12.

Johnson MW, Mitch WE, Heller AH, et al. Impact of an educational program on gentamicin use in a teaching hospital. Am J Med 1982; 73:9-14.

Johnson RE, Azeveda JD. Examining the annual drug utilization of a cohort of low income health plan members. Medical Care 1979; 17:578-91.

Johnson RE, Pope CR, Campbell WH, Azevedo DJ. Reported use of nonprescribed drugs in health maintenance. Am J Hosp Pharm (December) 1976; 33:1249-54.

Johnson RE,Campbell, WH,Azevedo DJ. Examining the drug utilization and expenditures of a medically indigent population. Inquiry 1978; XV:38-44.

John GW, Spieler JL. Drug utilization review: a practical approach. Hosp Pharm 1981; 16(11):587-98.

Joint Commission on Prescription Drug Use. Final Report and Appendices I through XI. Rockville: Joint Commission on Prescription Drug Use, 1980.

Jones DJ, Follman JF. Health Insurance and Prescripton Drugs. Health Insurance Association of America 1971.

Jones DR. Drugs & Prescribing: What the patients thinks. J Roy Coll Gen Pract 1979; 29:417-9.

Jones SR, Barks J, Bratton T, et al. The effect of an educational program upon hospital antibiotic use. Am J Med Sci 1977; 273(1):79-85.

Joyce CRB, et al. Personal factors as a cause of differences in prescribing by general practitioners. British Journal Prev Social Medicine 1968; 22:170.

Joyce CRB, Last JM, Weatherall M. Personal factors as a cause of differences in prescribing by general practitioners. British Journal of Preventive and Social Medicine 1967; 21:170-7.

Jue SG, Clark BG, Araki MA. Inservice teaching and adverse drug reactions in a nursing home. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19:483-7.

Juhl RP, Perry PJ, Norwood GJ, et al. Family practitioner-clinical pharmacist group practice--a model clinic. Drug Intell Clin Pharm 1974; 8:572-5.

Kabat HF, et al. Drug utilization review in special nursing facilities. Washington DC: USDHEW, 1975.

Kalb CC. Psychological motivations in physician prescribing habits. Medical Marketing and Medicine 1978; 13:43-55.

Kalchthaler T,Coccaro, E,Lichtiger S. Incidence of polypharmacy in a long-term care facility. J Am Geriatr Soc 1977; 25(7):308-13.

Kalder A, et al. Prescribing habits in internal medicine. International Journal of clin pharmacol: therapy and toxicology 1981; 19(3):98-101.

Kapantais G. Summary data from the national inventory of pharmacists: United States, 1978-79. Hyattsville MD Advance Data from Vital and Health Stat DHHS pub No.(PHS)82-1250 National Center for Health Statistics 1982; 85:1-8.

Karr G. Monitoring Drug Utilization-Modification of Physician presrcibing habits. Can J of Hosp Pharm 1977; 30:13-5.

Kasper JA. Prescribed Medicines: Use, expenditures, and sources of payment. In Data Review 9 National Health Care Expenditure Study DHHS Pub. No. (PHS) 82-3320 U.S. Dept of Health and Human Services, 1982.

Kasper JA. Prescribed Medicines:Use Expenditures and Sources of Payment. DHHS pub No.(PHS)82-3320 US Dept of Health and Human Servies Data Review of National Health Care Expenditures Study, 1982; 82.

Kasper JA, Wilson R. Use of prescribed medicines: A proxy indicator of access and health status. Internatoinal J Hlth Serv 1983; 13(3):433-43.

Kass EH. Antimicrobial drug usage in general hospitals in Pennsylvania. Ann Intern Med 1978; 89:800-1.

Kasteler J, et al. Issues underlying prevalence of doctor shopping behavior. Journal Health and Social Behavior (December) 1976; 17:328-39.

Katz E, Schlamowitz S. Savings acheived through cephalosporin surveillance. American Journal of Hospital Pharmacy 1978; 35:1521-24.

Kehoe WA. A multidisciplinary approach to monitoring adverse drug reactions in a long term care facility. Hosp Pharm 1985; 20:518-25.

Keicher PA, McAllister JC. Comprehensive pharmaceutical services in the surgical suite and recovery room. Am J Hosp Pharm 1985; 42:2454-62.

Kekker SW. The cost-benefit of drug reviews in long-term care facilities. Am Pharm 1900; 22:63.

Keller MH, McCurdy RL. Medical practice without antianxiety drugs. Am J Psychiatry 1975; 132(6):654.

Kelly KL, Covinsky JO, Fender K, et al. Impact of clinical pharmacist activity on intravenous fluid and medication administration. Drug Intell Clin Pharm 1980; 14:516-20.

Kelly WN, Gibson GA, Miller DE. Obtaining reimbursement for clinical pharmacokinetic monitoring. Am J Hosp Pharm 1982; 39:1662-5.

Kelly WN, Seaver D. Strategic planning for clinical services. Am J Hosp Pharm 1981; 38:1786-8.

Kelly WN, White JA, Miller DE. Drug Usage Review in a Community Hospital. American Journal of Hospital Pharmacy 1975; 32:1014-7.

Kelman S. Improving Doctor Performance. New York: Human Science Press, 1980.

Kendrick R, Bayne JRD. Compliance with prescribed medication by elderly patients. CMA Journal 1982; 127:961-2.

Kennard L, Laventurier M, Lang C. Categorically Needy and Medically Needy Drug Utilization Among the Aged and Disabled. Medical Marketing and Media 1977; 12(2):31&34,36-38.

Kennard LH, Platt WG. Comparative medicaid drug: cost control experiences. MM & M 1979; March:38-43.

Kennard LH, Roden DR. Dispennsing Patterns Under Third Party Programs. Medical Marketing and Media 1976; 11(5):44&46-47,50-51.

Kennedy DL. International collaboration in drug utilization research. Drug Intell Clin Pharm 1982; 16(12):954-5.

Kennedy SJ. Towards the development of a system to optimize prescription drug therapy. Ann NY Acad Sci 1978; 368:61-6.

Kennedy DL, Forbes MB. Drug therapy for ambulatory pediatric patients in 1979. Pediatrics 1982; 70(1):26-9.

Kerman VP, Pritchard RC, Groot ODJ, Bradbury R, Lee A. Reporting practices of microbiology laboratories. J Clin Pathol 1980; 33:830-5.

Kernin CM, et al. Use of antibiotics: a brief exposition of the problem and some tentative solutions. Ann Intern Med 1972; 79:555-60.

Kerns MP, Meyer GE. Concurrent antibiotic-use review in a small hospital. Am J Hosp Pharm 1986; 43:1476-8.

Keys PW. Drug-use review and risk management. American Journal of Hospital Pharmacy 1981; 38:1533-4.

Keys PW, Desantis D, Duffy MG. Multidisciplinary audit of digoxin. Am J Hosp Pharmacy 1978; 35(8):935-8.

Keys PW, Lech JG, Duffy MG. Drug audits and in-service education as functions of a drug information center. American Journal of Pharmacy 1978; 150(3):89-93.

Keys PW, Narduzzi JV. Drug audit, a component of quality assurance. QRB 1979; 5(1):17-23.

Keys PW, South JC, Duffy MG. Quality of care evaluation applied to assessment of clinical pharmacy services. Am J Hosp Pharm 1975; 32:897-902.

Kidder SW. Saving cost, quality and people: drug reviews in long-term care. Am Pharm 1978; 18:346-52.

Kidder SW. The cost of benefit of drug reviews in long-term care facilities. Am Pharm 1982; NS22(7):63-5.

Kieburtz FKD. The variation in prescribing rates among individual internists in an ambulatory care section in a prepaid group practice HMO and the influences of the sources of drug information. Unpublished Thesis. Dept of Family Preventive and Rehabilitation Medicine University of Rochester School of Medicine and Dentistry, 1984.

Kientz J, Fitzsimmons D, Schneider PJ. Reducing medication use in a chronic pain management program. Am J Hosp Pharm 1983; 40:2156-8.

Kimelblatt BJ, Bradbury K, Chodoff L, et al. Cost benefit analysis of an aminoglycoside monitoring service. Am J Hosp Pharm 1986; 43:1205-9.

Kimelblatt BJ, et al. Use review of cimetidine injection. American Journal of Hospital Pharmacy 1982; 39:311.

King DJ, Griffiths K, Reilly PM, Merrett JD. Psychotropic drug use in Northern Ireland 1966-80. Psych Med 1982; 12(4):819-33.

King RC, Cheung AMK. Drug therapy review as part of a medical audit process. Am J Hosp Pharm 1978; 35(5):578-80.

King DJ, Griffiths K. Patterns in drug utilization - national and international aspects: Psychoactive drugs 1966-80. Act Med Scan 1984; Suppl.683:71-7.

Kiresuk TJ, Lund SH, Larsen NE. Measurement of goal attainment in clinical and health care programs. Drug Intell Clin Pharm 1982; 16:145-53.

Kislak JW, Eickhoff TC, Finland M. Hospital acquired infections and antibiotic usage in the Boston City Hospital. N Eng J Med 1964; 271(16):834-5.

Klapp D, Harrison WL. Evaluation of albumin use by medical audit. American Journal of Hospital Pharmacy 1979; 36:1205-8.

Klapp D, Ingram W, Curry W. Computer-Assisted Antibiotic Use Review. Am J of Hosp Pharm 1981; 38:692-5.

Klapp D, Ramphal R. Antibiotic Restriction in Hospitals Associated with medical schools. American Journal of Hospital Pharmacy 1983; 40(Nov):1957-60.

Klapp DL. Antibiotic review performed by a pharmacy and therapeutics subcommittee. QRB 1982; 8(1):15-9.

Klarman HE. Road to cost-effectiveness analysis. Milbank Mem Fund Q 1982; 60:585-603.

Klaukka T, Riska E, Kimmel UM. Use of vitamin supplements in Finland. Eur J Clin Pharmacol 1985; 29:355-61.

Klein LF, et al. Inappropriate drug prescribing: a soluble problem? J Fm Pract 1982; 15(1):15-8.

Klotz R, Steffens S. Improved pharmacy services through pharmacist participation in medical rounds. Am J Hosp Pharm 1976; 33:350-1.

Knapp D, Knapp D. Decision making and self-medication: preliminary findings. American Journal of Hosp Pharm (December) 1962; 29.

Knapp DA, Knapp DE, Brandon BM. Development and application of criteria in drug use review programs. Am J Hosp Pharm 1974; 31(7):648-56.

Knapp DA, Knapp DE, Michocki RJ, et al. Drug prescribing and hospital cost containment. Top Hosp Pharm Manage 1982; 2(Nov):7-14.

Knapp DA, Palumbo FB. Dollar Costs of Conducting Drug Use Review. Journal of the American Phar Assoc 1977; NS-17(4):231-3.

Knapp DA, Speedie MK, Yaeger DM, Knapp DA. Drug prescribing and its relation to length of hospital stay. Inquiry 1980; 17(3):254-9.

Knapp DE, Baird JT, Winters WJ. How consumers view drugs. The Apothecary (August) 1976; 88:7-10.

Knapp DE, Crosby DL, Brandon BM, Knapp DA. Can pharmacists influence drug prescribing? A look at eight of the top 25 drug products for 1976. Am J Hosp Pharm 1978; 35(5):593-4.

Knapp DE, Knapp DA. Strategy for increasing the demand for clinical pharmacists. Am J Hosp Pharm 1979; 36:1553-4.

Knapp DE, Knapp DA, Speedie MC, Yaeger MC, Baker CL. Relationship of inappropriate drug prescribing to increased length of hospital stay. Am J Hosp Pharm 1979; 36:1334-7.

Knapp DE, Oeltjen PD. Benefit To Risk Ratio in Physician Drug Selection. AJPH 1972; 62(Oct):1346-7.

Knapp DA,Brandon, BM,Knapp DE,et al. 1977. Incorporating diagnosis information into a manual drug use review system ; J Am Pharm Assoc:NS17(2)-103.

Knapp DA, Palumbo FB, eds. Containing costs in third party drug programs. Hamilton, Ill.: Drug Intelligence Publications, 1978.

Knoben JE. Drug use review. In: the practice of Pharmacy. Eds. D.C. McLeod and W.A. Miller. Cincinnati: Whitney Books, 1981.

Knoben JE, Wertheimer AI. Physician prescribing patterns: therapeutic categories and age considerations. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1976; 10:398-401.

Koch H. Drugs most frequently used in office based practice: National Ambulatory Medical Care Survey,1980. US Dept of Health and Human Services May 12 National Center for Health Statistics 1982; 78:1-11.

Koch H. Drug utilization in office practice by age and sex of the patient:National Ambulatory Medical Care Survey,US, 1980. Hyattsville MD Advance Data from Vital and Health Statistics No.81 DHHS pub no. (PHS)82-1250 National center for Health Statistics 1982; 81:1-6.

Koch H. Drugs most frequently used in office practice: National Ambulatory Medical Care Survey 1981. Hyattsville MD Advance Data from Vital and Health Statistics No.81 DHHS pub no. (PHS)83-1250 National center for Health Statistics National Center for Health Statistics 1983; 89:1-3.

Koch H, Campbell WH. Utilization of psychotropic drugs in office-based ambulatory care: National ambulatory medical care survey 1980 and 1981. Advancce data from vital and health statistics No. 90 DHHS Pub No. PHS 83-1250. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 1983.

Koch H, Campbell WH. Utilization of psychotropic drugs in office-based ambulatory care: National Ambulatory Medical Care Survey 1980 & 1981. US Dept of Health and Human Services Jun 15 National center for Health Statistics National Center for Health Statistics 1983; 90:1-11.

Koch H, Knapp DE. Utilization of analgesic drugs in office-based ambulatory care:ambulatory medical care survey 1980-81. Hyattsville MD Advance Data from Vital and Health Statistics No.81 DHHS pub no. (PHS)84-1250 National center for Health StatisticsNational Center for Health Statistics 1984; 96:1-10.

Koepsell TD, Gurtel AL, Diehr PH, et al. The Seattle evaluation of computerized drug profiles: Effects on prescribing practices of resource use. Am J Public Health 1983; 73(8):850-5.

Koepsell TD, Helfand KH, Diehr PH. The Seattle Evaluation of Computerized Drug Profiles:Effect on Provider Activities. Medical Care 1983; 21(5):497-507.

Kofoed L. OTC drug overuse in the elderly What to watch for. Geriatrics 1985; 40(10):55-60.

Kolodny AL, Klipper A. Final report on the cost of treating arthritic disease: comparison between salicylates and nonsalicylates nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1985; 14(3):20-4.

Kopp DL, Hammel RJ. Justification for a pharmacy coordinated IV therapy team. Hosp Pharm 1978; 13:375-84.

Korcok M. Canadian government study shows big rise in Canadian use of several narcotics. Can Med Assoc J 1979; 120(10):1270-1-1301.

Korn J. Eastern Africa: perspectives on drug usage. Dan Med Bull 1984; 31:34-7.

Korsch BM, Negrete VF. Doctor-patient communication. Scientific American, 1972; 227:66-72.

Kowalsky S, Echols R, Peck F. Preprinted order sheet to enhance antibiotic prescribing and surveillance. Am J Hosp Pharm 1982; 39:1528-9.

Krakoff I. Who should prescribe anticancer drugs? Hospital Formulary 1982; 17(4):577-8.

Kralewski JE, Pitt L, Dowd B. The effects of competition on prescription-drug-product substitution. NEJM 1983; 309(4):213-6.

Krbec J, Taubman A. Effects of the Massachusetts Drug Substitution Law on Pharmacists' Dispensing Habits. Medical Marketing and Media 1976; 11(July):40-5.

Kreula E, Hemminki E. Frequency of psychotropic drug prescribing for children in Tempere Finland. Acta Paediatr Scand 1978; 67(4):449-52.

Krischer JP, Cheung A, Bush P. Drug utilization review of antibaceterials in plastic surgery. Plast Reconstr Surg 1982; 76(6):953-63.

Krishnaswamy K, Kumar BD, Radcaiah G. A Drug Survey-Precepts and Practices. Eur J Clin Pharmacol 1985; 29(3):363-70.

Kristoferson K, Wessling A. Tre ars receptundersokningen. Svensk Farmaceutisk Tidskrift 1977; 81:309.

Kroben JE. Drug Use Review in The Practice of Pharmacy. Eds: McLeod,DC Miller,WA. Whitney Books, 1981.

Kroenke K. Polypharmacy: causes, consequences and cure. Am J Med 1985; 79(2):149-52.

Kubica AJ, Coarse JF. Reducing medical costs through clinical pharmacy intervention and applied medical technology. Top Hosp Pharm Manage 1982; 2(May):22-31.

Kunin CM. Impact of infections and antibiotic use on medical care. Ann Intern Med 1978; 89(5):716-7.

Kunin CM. Problems of antibiotic usage: definitions, causes, and proposed solutions. Ann Intern Med 1978; 89:802-5.

Kunin CM, Chambers S. Responsibility of the infections diseases community for optimal use of antibiotics: views of the membership of the Infectional Diseases Society of America. Rev Infect Dis 1985; 7(4):547-59.

Kunin CM, Efron H. Guidelines for peer review. Veterans Administration Ad Hoc Advisory Committee on Antimicrobial Drug Usage. JAMA 1977; 237(10):1001-2.

Kunin CM, Sabatino FG. Antibiotic usage surveillance: an overview of the issues. QRBsd 1979; 5(1):4-8.

Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics: A Brief Exposition of the Problem and Some Tentative Solutions. Annals of Internal Medicine 1973; 79(4):555-60.

Kunin C, Dierks JW. A physician-pharmacist voluntary program to improve prescription practices. N Engl J Med June 26, 1969; 1442-6.

Kurucz J, Fallon J. Dose reduction and discontinuation of antipsychotic medication. Hospital of Community Psychiatry 1980; 31(2):117-9.

Kushel H. Case for pharmacist patient consultation. NJ J Pharm Jan., 1975; 8-9.

Kvancz DA, Cummins BA, Bennett DL, et al. Evaluating pharmacist work load activities: centralized versus mobile decentralized pharmacy service. Top Hosp Pharm Manage 1982; 2(Aug):50-9.

Lamay AP, Salzer LB, Visconti JA, Ratioteins CY. Strategies for deleting popular drugs from a hospital formulary. Am J Hosp Pharm 1981; 38:506-10.

Lamy P. Misuse and abuse of drugs by elderly: another view. Am Pharm 1980; NS20(5):14-7.

Lamy PP. OTC Drugs and the Elderly. Current Prescribing 1979; 2:42-52.

Lamy PP, Beardsley RS. Older adult and the pharmacist educator. Am Pharm 1982; NS22(May):40-3.

Lamy PP, Krug BH. Review of laxatiive utilization in a skilled nursing facilitty. J Am Geriatr Soc 1978; XXVI(12):544.

Lancet, Dec. 6, 1980, p. 1232.

Landau RL. Regulating New Drugs. Chicago Center for Policy Studies/Univ of Chicago; 1973.

Lantos RL. The Evolving Clinical Role of Pharmacy: Society and Medication. Morgan and Kagan 1983; ch 8:91-7.

Laporte JR, Capella D, Porta M, Frati M. Patterns of psychotropic drugs in Spain in an international perspective. In Clinical Pharmacol in Psychiatry 1983.

Laporte JR, Porta M, Capella D. Drug utilization studies: a fool for determining the effectiveness of drug use. Br J Clin Pharmac 1983; 16:301-4.

Lasagna L. The Pharmaceutical Revolution: Its Impact on Science and Society. Science 1969; 166(3910):1227-33.

Lasagna L. World Health Organization list of essential drugs. Ann Intern Med 1980; 93:368-9.

Lasagna L. Discovering adverse drug reactions. JAMA 1983; 249(16):2224-5.

Lasagna L, Epstein LC. Obtaining informed consent. Arch Intern Med (June) 1969; 123.

Lasagna L, Joubert P. Patient package inserts. I.nature, notions, and needs. Clinical Pharmacology and Therapeutics Part I (Nov.) 1975; 18:5.

Lasagna L, Joubert P. Patient package inserts. II.toward a rational patient package insert. Clinical Pharmacology and Therapeutics (Dec) 1975; 18:6.

Lasagna L, et al. Guidelines for the Prescription of Psychotropic Drugs. Acta Med Scand 1981; 209:437-8.

Lasdon GS, Sigmann P. Evaluating cost-effectiveness using episodes of care. Med Care 1977; 15:260-4.

Lash MP. Financing hospitals and clinical pharmacy services. Hosp Pharm 1980; 15:78-88.

Latorraca R, Martins R. Surveillance of antibiotic use in a community hospital. JAMA 1979; 242:2585-7.

Laventurier M. Guidelines of Drug Utilization Reviews of the San Joaquin Pharmaceutical Society. California Pharmacist 1971; 18:8-15.

Lawlor M, Lucarotti R. Clinical pharmacist impact on parenteral cephalosporin prescribing. Hospital Formulary 1983; 18(4):402-8.

Lawrence M, Winship HW, Wood GC. Cost effectiveness comparison of a pharmacist using three methods for identifying possible drug related problems. Drug Intell Clin Pharm 1975; 9:257-62.

Lawson DH. Intravenous fluids in medical in-patients. Br J Clin Pharmacol 1977; 4(3):299-303.

Lawson DH, Jick H. Drug prescribing in hospitals: an international comparison. Am J Publ Health 1976; 66(7):644-8.

Lawson LA, Blouin RA, Barker PF. Quality assurance program for a clinical pharmacokinetic service. Am J Hosp Pharm 1982; 39:607-9.

LeRoy AA, Morse ML. Impact of inappropriate drug therapy on hospital admission study. Journal for Medicaid Management 1977.

Lech SV,Friedman, GD,Urg HK. Characteristics of heavy users of outpatient prescription drugs. Clin Toxicol 1975; 8(6):599-610.

Lee AJ, Hefner D, Hardy RL. Evaluation of the Maximum allowable Cost 'MAC' for Drug Program:Final Report. Health Care Financing Grants and Contracts report No. 500-78-0019 Wash DC/HCFA US Dept of HHS, 1981.

Lee JA, et al. Evaluation of the maximum allowable Cost(MAC) for Drug Programs. Baltimore, Maryland: US Health Care Financing Administration, 1980.

Lee JT. Three year experience with Amikacin sulphate as an exclusive surgical aminoglycoside in a large acute-care hospital. Am J Med 1985; 79(Supp1A):37-42.

Lee PR. Prescription drug use and patient education - the critical role of the pharmacist. American Journal of Pharmaceutical Education 1979; 43(4):354-7.

Lee PR. America is an overmedicated society: Controversies in Therapeutics. (ed) Lasagna L: Philadelphia: W.B. Saunders, 1980; 4-15.

Lee PR. Drugs, Drug Information and Drug Information Systems: The Need for a National Policy. Proceedings of the Hawaii International Conference on System Sciencce (University of Hawaii) 1981; 2:240-51.

Lee PR. Cost containment economics and policy issues. Frontiers of Radiation Therapy and Oncology 1986; 20:58-68.

Lee PR, LeRoy LB. Paying for primary care-time for a change. Am J of Med 1980; 68(3):319-21.

Lee PR, Lipton H. Drugs and the Elderly: A background paper. NTIS 1983; (July).

Lehmann CR, Leonard RG. Effect of theophylline pharmacokinetic monitoring service on cost and quality of care. Am J Hosp Pharm 1982; 39:1656-62.

Leigh DA. Antimicrobial usage in 40-3 hospitals in England. J Antimicrobial Chemotherpay 1982; 9(1):75-84.

Leist ER. A blueprint for antibiotic utilization review. Hospital Medical Staff 1981; 10(5):18-25.

Leister K, Edwards WA, Christensen P, et al. A Comparison of Patient Drug Regimens as viewed by the Physician Pharmacist and Patient. Medical Care 1981; 19(6):658-64.

Lemay AP, Salzer LB, Vixconti JA, Latiolais CJ. Strategies for deleting popular drugs from a hospital formulary. Am J Hosp Pharm 1981; 38(4):506-10.

Lennard HL. Mystification and Drug Misuse. San Francisco: Josey Bass, 1971; 29.

Lennard HL, Cooperstock R. The social context and functions of tranquillizer prescribing ; In: R. Mapes (ed.):op.cit., 78.

Levin B, Cohen SS, Birmingham PH. Effect of pharmacist intervention on the use of serum drug assays. Am J Hosp Pharm 1981; 38:845-51.

Levin RH, Letcher KI, DeLeon RF, et al. Patient care unit system for documenting clinical and distributive pharmacy work load. Am J Hosp Pharm 1980; 37:53-61.

Levy M, et al. Antimicrobial therapy in patients hospitalized in a medical ward. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Isr J Med Sci 1975; 11(4):322-34.

Levy M, et al. Drug utilization and adverse drug reactions in medical patients: comparison of 2 periods 1969-72 and 1973-76. ISC J Med Sci 1977; 13(11):1065-72.

Lewis CE, Hassanein RS. Continuing medical education--An epidemiologic evaluation. New England Journal of Medicine 1970; 9:254-9.

Lewis PJ, Boylan P, Bulpitt CJ. An audit of prescribing in an obstetric service. Br J Obstet Gynacol 1980; 87(11):1043-6.

Lexchin J. The Real Pushers: A critical analysis of the Canadian Drug Industry. Vancouver: New Star Books, 1984.

Ley P, et al. Improving doctor-patient communication in general practice. Journal of the Royal College of General Practitioners 1976; 26:720-4.

Ley P, Goldman M, Bradshaw PW, Kincey JA, Walker CM. Comprehensibility of some X-ray leaflets. Journal of the Institute of Health Education 1972; 10:47-55.

Ley P, Jain VK, Skilbeck CE. Method of decreasing patients' medication errors. Psychol Med 1976; 6:599-601.

Liebmann-Smith J, Rosen SL. The presentation of illness on television. In: Deviance and Mass Media. (Ed) C. Winick, Beverly Hills: Sage Publications, 1978; 79-94.

Lightbown JW. Controlling use of antibiotics in the United Kingdom: purpose and pratice. Prog Clin Biol Res 1979; 35:147-53.

Lilja J. How physicians choose their drugs. Soc Science and Medicine 1976; 10:373-5.

Liljestrand A. Drug utilization data in benefit analysis of drugs. Acta Med Scand 1984; Suppl.683:135-9.

Lima J, et al. Compliance with short term antimicrobial therapy: some techniques that help. Pediatrics (March) 1976; 57:383.

Lindsay CM. The Pharmaceutical Industry. New York: John Wiley and Sons, 1978.

Linn LS. Physician characteristics and attitudes toward legitimate use of psychotherapeutic drugs. Journal of Health and Social Behavior 1971; 12:132-40.

Linn LS, Davis MS. Physicians' orientation toward the legitimacy of drug use and their preferred source of new drug information. Social Science and Medicine 1972; 6:199-203.

Lipman AG, Blair JN, Hibbard FJ, et al. Decentralization of pharmceutical services without satellite pharmacies. Am J Hosp Pharm 1979; 36:1513-9.

Lipman AG, Devenport JK, Page BC. Analysis of information provided by clinical pharmacists. Am J Hosp Pharm 1982; 39:71-3.

Lipman A. Prescribing by pharmacists. Hospital Formulary 1982; 17(12):1557.

Lipson D, Yesalis C, Kohout F, et al. Capitation payment for medicaid pharmacy services: Impact on non-medicaid prescriptions. Medical Care 1981; 19:342-53.

Lister J. By the London Post. Controversial proposals for London Medical schools. N Engl J Med 1980; 302(17):955-8.

Little TL, Layton RH. Prescribing patterns in a family residency program. J Fam Pract 1979; 8(6):1161-6.

LoGerto JP, Larson E, Richardson WC. Assessing the Quality of Care for Urinary Tract Infections in Office Practice A Comparative Organizational Study. Medical Care 1978; 16:488-95.

Lohr KN. Quality of care in the New Mexico medicaid program (1971 - 1975). Med Care 1980; 18(Supp.1):1-129.

Loof L, et al. Drug therapy in Sweden with respect to the clinical diagnosis of gastritis. Scand J Gastroenterol 1985; 20:35-9.

Louis AM. Patient Package Inserts A Review and a Perspective. In: Morgan and Kagan, Society and Medication 1983; ch.17:205-19.

Lovius J, Lovius BB, Ley P. Comprehensibility of the literature given to patients at a dental hospital. Journal of Public Health Dentistry 1973; 33:23-6.

Lowy DR, et al. A survey of physicians' awareness of drug costs. Journal of Medical Education 1972; 47(5):349-51.

Lyberatos C, Lyberatos E, Arapakis G, et al. A Survey on the Use of Antimicrobials in Greeks Hospitals. Chemotherapy 1972; 17:364-7.

Ma MY, Goldstein EJC, Meyer RD. Effect of control programs on cefazolin prescribing in a teaching hospital. Am J Hosp Pharm 1979; 36:1055-8.

MacDonald ET, MacDonald JB, Phoenix M. Improving drug compliance after hospital discharge. Br Med J 1977; 2:618-21.

Mach EP, Venulet J. Economics of adverse reactions to drugs. WHO Chron 1975; 29:79-84.

Mackukanovic P, et al. Use of Medicines. In: Kohn R and White KL (eds) Health Care: An International Study. New York: Oxford University Press 1976; 223-77.

Madden EE. Evaluation of outpatient pharmacy counseling. Journal of the American Pharmaceutical Association 1973; NS13:437-43.

Madden RW. Monitoring the effectiveness of antimicrobial agents in a general hospital. Am J Hosp Pharm 1974; 31:262-5.

Maddison B,et al. Drug usage in a western Australian rural community. Aust NZ J Med 1979; 9(3):369.

Maddox RR, Vanderveen TW, Jones EM, et al. Collaborative clinical pharmacokinetic services. Am J Hosp Pharm 1981; 38:524-9.

Madsen B. Drug useage in a western Australian rural community. Aust NZ J Med 1979; 9(3):269-74.

Magni G, et al. Evaluation of use patterns of psychotropic drugs in an Italian Geriatric Hospital. Neuropsychobiol 1985; 13:38-43.

Mahon WA, Godden JO. Control of therapy (editorial). Can Med Assoc J 1973; 109:89.

Maikai CK, Watkins WM. A survey of outpatient prescriptions dispensed in Kenyatta National Hospital. East Afr Med J 1980; 57(9):641-5.

Mailing T, Moon PA. Hypnotic drug prescribing and consumption in a New Zealand teaching hospital. Nz Med J 1983; 96:730-5.

Malcolm LA, Higgins CS. General practitioner prescribing rates and costs. New Zealand Medical Journal 1981; 93(683):301-3.

Mansfield E, et al. Research and Innovation in the Modern Corporation. New York: WW Horton, 1972.

Mant A, Hall H. Trends in psychotropic Drugs Dispensing 1967-1977:the impact of govt controls in Australia. Soc Sci Med 1982; 16(6):699-706.

Mapes R. Aspects of British General Practitioners' Prescribing. Medical Care 1977; 15:371-81.

Mapes R. Prescribing Practice and Drug Usage. London: Croom Helm Ltd, 1980.

Marcoux AW. Implementation of a psychotropic drug review service in a mental retardation facility. Hosp Pharm 1985; 20:827-31.

Markham JW. Economic incentives and Progress in the Drug Industry. In: P.Talaloy (ed.) Drugs in our Society 1964; 163-78.

Maronde RF, Lee P, McCarron M, Seibert B. A study of prescribing patterns. Med Care 1971; 9(5):383-95.

Maronde RF, et al. Prescription Drug Processing-Its Role in the Control of Drug Abuse. California Medicine 1972; 117:22-8.

Maronde RF, et al. Prescription drug abuse: magnitude and control: Regulation and Restraint in Contemporary Medicine in the U.K. and USA in 1983. (Ed) H. Letanng: London: MacMillan Press Ltd. 1983; 145-55.

Marshall G. Clinical program may effect savings. Hospitals 1974; 48(Dec):79-102.

Marshman JA. 1982 Hoechst Lecture: cost effectiveness-emerging bottom line for pharmacy? Can J Hosp Pharm 1982; 35(Mar-Apr):39-41.

Martilla JK, Green BA. Auditing antiparkinsonism drugs: guidelines for appropriate medication use. Contemporary Pharmacy Practice 1979; 2(1):11-4.

Martin AR, Wolf MA, Thibodeau LA. A trial of two strategies to modify the test-ordering behaviour of Medical Residents. New England J of Medicine 1980; 303(23):1330-6.

Martucci HJ, Parry MF. Cephalosporin cost reduction. Hosp Formul 1981; 16:396-8.

Masaki B. O-T-C drugs and the pediatric patient. J Am Pharm Assoc 1975; NS15(5):239-45.

Mashford M, Robertson M. Surveying Antibiotic Use in a General Teaching Hospital. The Medical Journal of Australia 1979; 2:515-8.

Mashford M, Robertson M, Stewart J. Use of Prophylactic Antibiotics in Surgery. The Medical Journal of Australia 1980; 1(2):532-4.

Massoud N, Gudavskas S. Utilization of clinical pharmacist: a way of decreasing medications in a community hospital. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1979; 13(5):266-71.

Matarazzo JD, Saslow G. Psychological and related characteristics of smokers and non-smilers. Psychology Bulletin 1960; 57:493-513.

Mattar ME, et al. Pharmaceutic factors affecting pediatric compliance. Pediatrics (Jan) 1975; 55(1):101-8.

Mattei TJ, Karnack CM, Rihn TL, et al. Warfarin: quality assurance model for concurrent drug monitoring. Hosp Pharm 1985; 20:235-41.

Matthews VL, Feather T. Utilization of health services in Western Canada. Can Med Assoc J 1976; 114(4):309-12.

May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug use in the hospital: evaluation of determinants. J Clin Pharmacol Ther 1974; 16(5):834-45.

May JR, Andrusko KT, DiPiro JT. Impact and cost justification of a surgery drug newsletter. Am J Hosp Pharm 1984; 41:1837-9.

Mazur A. Media Coverage and Public Opinion on Scientific Discoveries. Journal of Communications 1981; 31:106-15.

Mazzuca SA. Does patient education in chronic disease have therapeutic value? J Chron Dis 1982; 35:521-29.

Mazzullo JM. Methods of improving patient compliance. Drug Therapy (March) 1976; 6:148.

Mazzullo JM, Lasagna L, Friner PF. Variations in interpretations of presription instructions: the need for improved prescribing habits. JAMA (Feb) 1974; 227:8.

McAlister NH. Should we treat 'mild' hypertension? JAMA 1983; 249(3):379-82.

McCloskey WW, Johnson N, Jeffrey P. Cephalosporin use restrictions in teaching hospitals. Am J Hosp Pharm 1981; 41:2359-62.

McColl I. Medical audit in British hospital practice. Br J Hosp Med 1979; 22:485-9.

McCree C, et al. Psychiatrists response to sexual bias in pharmaceutical advertising. American Journal of Psychiatry 1974.

McCue JD, Hansen C, Gal P. Hospital charges for antibiotics. Rev Infect Dis 1985; 7(5):643-5.

McDevitt DG and McMeekin C. Data Collection in Northern Ireland. In: Studies in Drug Utilization WHO Regional Publications European Series No. 8. Copenhagen: WHO, 1979; 101-11.

McDonald CJ. Protocol-based computer reminder - the quality of care and non perfectability of man. N Engl J Med 1976; 295:1351-5.

McGhan WF, Bootman JL. Use of cost-benefit analysis in justifying clinical pharmacy services. Top Hosp Pharm Manage 1984; 3(Feb):60-72.

McGhan WF, et al. Assessing the need for the pharmacist - conducted drug regimen reviews in skilled nursing and intermediate care facilities. Contemporary Pharmacy Practice 1980; 3(4):203-9.

McGhan WF, Rowland CR, Bootman JL. Cost benefit and cost effectiveness: methodologies for evaluating innovative pharmaceutical services. Am J Hosp Pharm 1978; 35:133-40.

McGhan WF, Stimmel GL. The Pharmacist as Prescriber: Conflicting signals for prescribers and patients. Society and Medication Morgan and Kagan 1983; ch.11:119-33.

McGhan WF, Stimmel GL, Hall TG, et al. A Comparison of Pharmacists and Physicians on the Quality of Prescribing for Ambulatory Hypertensive Patients. Medical Care 1983; 21(4):435-45.

McGowan JE Jr, Finland M. Effects of monitoring the usage of antibiotics: interhospital comparison. South Med J 1976; 69:193-5.

McGowan JE, Finland M. Infection and antibiotic usage at Boston City Hospital: Changes in prevalence during the decale 1964-1973. J Infect Dis 1974; 129(4):421-8.

McGowan JE, Finland M. Usage of antibiotics in a general hospital: effects of requiring justification. J Infect Dis 1974; 130(2):165-8.

McGuigan JE. A consideration of the adverse effects of cimetidine. Gastroenterology 1981; 80(1):181-92.

McIntire MD, Angle CR, Grush MI. How effective is safety packaging? Clin Toxicology 1976; 9(3):419-25.

McIntire MS, et al. Safety packaging: what does the public think? American Journal Public Health 1977; 67:69-171.

McKelvey CP, Lamy PP. Patient care information in an ambulatory health care environment. Am J Hosp Pharm 1972; 29:401-6.

McKenney J, et al. The effect of clinical pharmacy services on patients with essential hypertension. Circulation (Nov) 1973; 47:1104.

McKenney JH, Rabin D, Heltzer NE. The Pharmacists role in community prevention health care. Am Pharm 1983; NS23(8):16-22.

McKenney JM, et al. Effects of pharmacists and physicians on the quality of prescribing for ambulatory hypertensive patients. Contemporary pharmacy practice 1978; 1:50-6.

McKenney JM, Harrison WL. Drug related hospital admissions. American Journal Hospital Pharm (August) 1976; 33(8):792-5.

McKenney JM, Scining J, Henderson HR, et al. The Effects of Clinical Pharmacy Services on Patients with Essential Hypertension. Circulation 1973; 48:1104-11.

McKenney JM, Wasserman AJ. Effect of advanced pharmaceutical services on the incidence of adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1979; 36:1691-7.

McKenney JM, Witherspoon JM. Impact of outpatient hospital pharmacists on patients receiving antihypertensive and anticoagulant therapy. Hosp Pharm 1985; 20:406-15.

McKenney JM, et al. Evaluation of Pharmacist Drug Monitoring and Patient Evaluation on Hypertensive Patients. Contemporary Pharmacy Practice 1978; 50-6.

McKie D. Drugs and the elderly:breaking through health-care hazards. Can Pharm J 1983; 116(12):508-9.

McLeod DC. Contribution of clinical pharmacists to patient care. Am J Hosp Pharm 1976; 33:904-11.

Measday WS. The Pharmaceutical Industry: The Structure of American Industry. Macmillan Ed: New York: Adams W 1971; 156-88.

Medawar C. Insult or Injury? An Inquiry into the Marketing and Advertising of British Food and Drug Products in the Third World. London: Social Audit Ltd., 1979.

Medical News. Secretary of State limits range of prescribable NHS Drugs. British Medical Journal 1984; 289:1388-9.

Meinhold JM, Nelson AA, Hutchinson RA. Changes in drug information inquiries following implementation of clinical pharmaceutical services. Am J Hosp Pharm 1979; 36:1520-1.

Meirik O, Nygren KG, Smedby B. Demographic techniques in describing contraceptive use applied on the situation in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand 1979; Suppl.88:61-4.

Meisel S. Cost-benefit analysis of clinical pharmacy services in a community hospital. Hosp Pharm 1985; 20:904-6.

Meldrum D. Simple computerized repeat prescription control system. Br Med J 1981; 282:1933.

Melmon KL, Blaschke TF. Undereducated physician's therapeutic decisions. New England Journal of Medicine 1983; 308(24):1473-4.

Melville A. Job satisfaction in general practice: Implications for prescribing. Social Science and Medicine 1980; 14A:495-9.

Menard PJ, Kirshner BS, Kloth DD, et al. Management of the hypertensive patient by the pharmacist prescriber. Hosp Pharm 1986; 21:20-35.

Mendel WM. Tranquillizer prescribing as a function of the experience and availability of the therapist. American Journal of Psychiatry 1967; 124:54-60.

Merrill MH, et al. Attitudes of Californians toward poliomyelitis vaccination. American Journal Public Health 1958; 48:146-52.

Meyer J. Outlook for clinical pharmacy reimbursement. Hosp Formul 1983; 18:175-8.

Mikeal R. A study protocol for evaluating the quality of pharmaceutical services. Am J Hosp Pharm 1974; 31:657-9.

Milanski RJ, et al. TV drug advertising and proprietary and illicit drug use among teenaged boys. Public Opinion Quarterly (Winter) 1975; 39.

Miles DL. Multiple Prescriptions and Drug Appropriateness. Health Services Research 1977; 12(1):3-10.

Miller B, Brodie D. Observations on patterns of drug usage in Australia. Pharmacy Management 1979; 151(5):229-34.

Miller R. Drug surveillance utilizing epidemiologic methods: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Am J Hosp Pharm 1973; 30:584-92.

Miller R. Interpretation of studies on adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1977; 34:753-54.

Miller RR. Prescribing Habits of Physicians:A Review of Studies of Prescribing of Drugs,Parts I-VIII. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1973; 7&8:492-500/557-64-81-91.

Mitchell AA,Goldman, P,Shapiro S,et al. Intensive drug surveillance in a pediatric hospital. In: Gouveia WA, et al. eds; Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology. Amsterdam: North-Holland Biomedical Press, 1976; 311.

Mitchell A,Lovejoy, FH,Slone D. Acetaminophen and aspirin prescription, use, and accidental ingestion among children. Am J Dis Child 1982; 136:976-9.

Mitenko PA, Sitar DA, Aoki FY. Heavy drug use among the elderly: prescription surveys in Manitoba. In: Clinical Pharmacology and Psychiatry: Bridging the Experimental-Therapeutic Gap. London: MacMillan, 1983.

Monson R, Bond CA, Schuna A. Role of the clinical pharmacist in improving drug therapy. Arch Intern Med 1981; 141:1441-4.

Moore TD, Schneider PJ, Nold EG. Developing reimbursable clinical pharmacy programs: pharmacokinetic dosing service. Am J Hosp Pharm 1979; 36:1523-7.

Moore WE, Goldberg T, Alridge GW, Vidis JS, DeVito CA, Dickson WM. Evaluation of the impact of drug substitution legislation: Implications for continuing education for Michigan pharmacists. Contemporary Pharm Practice 1980; 3(2):100-4.

Moreland TA, Rylance G, Christopher L, Stevenson I. Patterns of drug prescribing for children in hospital. European Journal of Clinical Phrmacology 1978; 14:39-46.

Morgan K, Gilleard CJ. Patterns of hypnotic prescribing and usage in residential homes for the elderly. Neuropharmacology 1981; 20:1355-6.

Morris CN. A finite selection model for experimental design of the Health Insurance Study. In: Aigner DJ, Morris CN (eds). Experimental design in econometrics. J Econ 1979; 11:43.

Morris LA. Patient package inserts: A review and a perspective ; In: Morgan and Kagan, Society and Medication: Ch.17-205.

Morse GD, Douglas JB, Upton JH, et al. Effect of pharmacist intervention on control of resistant hypertension. Am J Hosp Pharm 1986; 43:905-9.

Morse KL, Leroy AA, Gaylord TA, et al. Reducing drug therapy induced hospitalization: impact of drug utilization review. Drug Inf J 1982; 16:199-202.

Morton WA, Bridges ME. Clinical pharmacy services in a medical screening clinic. Am J Hosp Pharm 1978; 35:574-8.

Moss J, Wyatt G, Christopherson D, et al. Prospective drug utilization review on the prescribing of oral and parenteral cephalosporins. Hosp Formul 1982; 17:1589-601.

Moss RL, Garnett WR, Steiner KC. Physician attitudes toward pharmacists counseling patients on adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1980; 37:243-7.

Mossey JM,et al. 1981. Manitoba longitudinal study on aging: description and methods ; Gerontologist:21(5)-551.

Muelleck RW. Discharge medication order processing in hospital pharmacies. Am J Hosp Pharm 1986; 43:143-4.

Muller C. The study of prescribing as a technique of examining a medical care system. AJPH 1967; 57(12):2117-25.

Muller C. The overmedicated society: Forces in the market place for medical care. Science 1972; 176:4034.

Munster AM,Weiner, J,Gibson G. Prophylactic antibiotics in surgery: Practices within surgical services of the Veterans' Administration. JAMA 1979; 241:717-8.

Munzenberger PJ, Swanson LN, Smith RE, et al. Cost/impact analysis of selected clinical pharmacy functions in three hospitals. Am J Hosp Pharm 1974; 31:947-53.

Murdoch JC. Epidemiology of prescribing in an urban general practice. J Roy Col Gen Pract 1980; Oct:593-602.

Murphy D. Promoting compliance pays off. Am Pharm 1985; NS25:19-25.

Mutchie KD, Smith KA, Mackay MW, et al. Pharmacist monitoring of total parenteral nutrition therapy: clinical and cost effectiveness. Am J Hosp Pharm 1979; 36:785-7.

Mutnick AH, Swanson LN. Clinical pharmacist intervention in an extended care facility: using an individualized method for digoxin dosing. Drug Intell Clin Pharm 1980; 14:507-12.

Myers CE, Pierpaoli P, Smith MA. Measurement of formulary inclusion costs. Hosp Formul 1981; 16:951-76.

Myers MJ, Fink JL. Attitudes toward generic prescribing in the state of Delaware. Medical Marketing and Media 1971; 6:13.

Nance KS, Miederhoff PA, Aldous D. Need for an increased emphasis on research in clinical pharmacy services. Am J Pharm Educ 1985; 49:130-4.

Naqvi S,Dunkle, L,Timmerman K, et al. Antibiotic usage in a pediatric medical centre; JAMA 1979; 242(18):1981.

Nelms RB. Drug Development and Marketing. Washington DC: American Enterprise Institute for Public Policy Research 1975.

Nelson AA, Anderson RJ, Gourley DR, et al. Evaluation of the professional communications of a pharmacist in a 45-bed rural hospital with comprehensive pharmaceutical services. Am J Hosp Pharm 1978; 35:146-50.

Nelson AA, Beno CE, Davis RE. Task and cost analysis of integrated clinical pharmacy services in private family practice centers. J Fam Pract 1983; 16:111-6.

Nelson AAJr,Meinhold, JM,Hutchinson RA. Changes in physicians attitude toward pharmacists as drug information consultants following implementation of clinical pharmaceutical services. Am J Hosp Pharm 1978; 35:1201-6.

Nelson L, Cummings D. Financial impact of a pharmacist-managed medication refill clinic. Military Medicine 1984; 149:254-6.

Neu HC, Howrey SP. Testing the physician's knowledge of antibiotic use. New England Journal of Medicine 1975; 293:1291-5.

Newman L. Do pharmacists really influence physicians prescribing habits? Am Professional Pharmacist 1961; August:19-27.

News Briefs. Saskatchewan: provincial plan keeping track of drug use. Canadian Medical Association Journal 1980; 130:751.

Patry R,Juber, S,Lee W. Physician and pharmacist perspectives on drug utilization. Hospital Formulary 1981; Feb:157-62.

Patry R, Koreger R. Drug waste and prescribing patterns in two nursing homes. Contemporary Pharm Pract 1978; 1(1):28-30.

Perchak G. Reflections on prescribing pharmacists: A clinical blueprint. Am Pharmacy 1983; 64NS23(2):8-9.

Perlin M, Simon K. The epidemiology of drug use during pregnancy. International J Addictiions 1979; 14(3):355-64.

Plumridge RJ,Stoelwinder, JV,Berbatis CG. Improving patient care and pharmacy management: The effect of hospital formularies. Drug Intell Clin Pharm 1984; 18:652-6.

Prescott LF, Highley MS. Drugs prescribed for self-poisoners. Br Med J 1985; 290:1633.

Principi N, Sher D, Moresco RC. Antibiotic drug monitoring in pediatric patients. Antibiotics and Hospitals 1979; 109-17.

Principi N,Sher, D,Moresco RC. Control of antibiotic therapy in pediatric patients. Dev Pharmacol Ther 1981; 2(3):145-55.

Provost G. The PSRO and drug utilization review (editorial). Am J Hosp Pharm 1973; 30(7):563-5.

Rabin D. Use of medicines: A review of prescribed and nonprescribed medicine use. Medical Care Review 1972; 29(1):668-99.

Rabin DL (ed). International Comparisons of Medical Care. Preliminary Report of the World Health Organization/International Collaborative Study of Medical Care Utilization. Special Issue, Milbank Mem Fund Q 1972; 50(3, Part 2).

Rayburn W,Wible-Kant, J,Bledsoe P. Changing trends in drug use during pregnancy. J Reproductive Med 1982; 27(9):569-75.

Ray WA,Federspiel, CF,Schaffner W. The mal-prescribing of liquid Tetracycline preparations. Am J Pub Hlth 1977; 67(8):762-3.

Ray WA,Federspiel, CF,Schaffner W. A study of antipsychotic drug use in nursing home: epidemiologic evidence suggesting misuse. Am J Pub Hlth 1980; 70:485-91.

Ray WA,Federspiel, C,Schaffner W. Study of antipsychotic drug use in nursing homes: Epidemiologic evidence suggesting misuse. Am J Pub Hlth 1980; 70(5):485-491.

Ray WA,Fedespiel, CF,Schaffner W. Prescribing of tetracycline to children less than eight years old: a two year epidemiologic study among ambulatory patients. JAMA 1977; 237:2069-74.

Ray WA,Schaffner, W,Federspiel CR. Persistence of improvement in antibiotic prescribing in office practice. JAMA 1985; 253(12):1774-6.

Ray WA,et al. Prescribing of chloramphenicol in ambulatory practice: an epidemiological study among Tennessee Medicaid recipients; Ann Intern Med 1976; 84:266.

Ray WA,et al. Improving antibiotic prescribing in out-patient practice; Non-association of outcome with prescriber characteristics; Medical Care 1985; 23(11):1307.

Ray WA,et al. Persistence of improvement in antibiotic prescribing in office practice; JAMA 1985; 253(112):1774.

Ray W,Federspiel, C,Schaffner W. Prescribing of Tetracycline to children less than 8 years old. JAMA 1977; 237(19):2069-76.

Reed DM,Hepler, CD,Helling DK. Antibiotic use review in ambulatory care using computer-assisted medical record audit. Am J Hosp Pharm 1982; 39:280-4.

Repchinsky C. The role of PRN orders in a hospital. Can J Hosp Pharm 1978; 4:126-8.

Riezenstein P, et al. Overprescribing iron tablets to elderly people in Sweden. Br Med J 1979; 2:962-3.

Romach MK, Sellers EM, Wan P, Kara M. Computer analysis of medical curriculum psychopharmacology content. American College Neuropharmacology December 1986.

Royal College of General Practitioners. An International Classification of the Health Problems of Primary Care. Occasional Paper 1. London: J Roy Coll Gen Pract 1976.

Rubin TN, Tomosada WP. The pain cocktail as an adjunctive agent in the treatment of spine pain patients. Drug Intell Clin Pharm 1981; 15:958-63.

Rucker TD, Visconti JA. How effective are drug formularies? A descriptive and normative study. Washington DC: ASHP Research and Education Foundation Inc., June 1978.

Rucker TD. The need for drug utilization review. Am J Hosp Pharm 1970; 27:655-8.

Rucker TD. The role of computers in drug utilization review. Am J Hosp Pharm 1972; 29:128-34.

Rucker TD. Superior hospital formularies: a critical analysis. Hosp Pharm 1982; 17:465-74.

Rucker TD. Drug Utilization Review. In: Society and Medicine - Morgan JP and Kagan DV (eds) Lexington, Mass.: Lexington Books 1983; 25-51.

Rucker TD. Basic methods for Optimizing the Rational Prescribing of Psychoactive Drugs. J Drug Issues 1971; 1(4):326-32.

Rucker TD, Visconti JA. Relative drug safety and afficacy: any help for the practitioner? Am J Hosp Pharm 1979; 36:1099-101.

Rucker TD. Drug information for prescribers and dispensers: toward a model system. Medical Care 1975; 13(2):156-65.

Russell W, McKenzie M. Drug usage in newborn intensive care units. Hospital Formulary 1983; 18(6):625-38.

Ryan PB, Johnson CA, Rapp RP. Economic justification of pharmacist involvement in patient medication consultation. Am J Hosp Pharm 1975; 32:389-92.

Rylance G, Moreland T, Amley JH. Quality of prescribing for children. Br Med J 1980; 281(6234):228-9.
Survey of Living Conditions in Sweden. National Central Bureau of Statistics.

Sackett DL, Haynes RB. Is There a Patient Compliance Problem? In: Controversies in Therapeutics, Lasagna L ed. Toronto: W.B. Saunders 1980; 552.

Saitz EW. Surveillance of antibiotic use. JAMA 1981; 245(6):570.

Saklad SR, Ereshefsky L, Jann MW. Clinical pharmacists' impact on prescribing in an acuteadult psychicatric facility. Drug Intell Clin Pharm 1984; 18(7-8):632-4.

Salberg DJ, Frey DR. Prescription writing habits of physicians in postgraduate training. American Journal of Hospital Pharmacy 1982; 39:129-30.

Salberg DJ, Leduc D, Newton R, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a rheumatologic outpatient clinic. Hosp Formul 1983; 18(8):799-806.

Salehi H, Schweitzer SO. Economic Aspects of Drug Substitution. Health Care Financing Review 1985; 6(3):59-68.

Salisbury R. The pharmacist's duty to warn the patient of side effects of drugs. J Am Pharm Asoc 1977; NS17(2).

Sallstrom G, Maasing R. Swedish company doctors' attitudes to benzodiazepines and neuroleptics used as minor tranquilizers. Pharmatherapeutica 1980; 2(6):380-6.

Salzman C. Psychotic drug use and polypharmacy in a general hospital. Gen Hosp Psychiatry 1981; 3(1):1-9.

Salzman C. Geriatric psychopharmacology. Ann Rev Med 1985; 36:217-28.

Salzman C, van der Volk B. Psychotropic Drug Prescriptions for Elderly Patients in a General Hospital. J Am Geriat Soc 1980; 28(1):18-22.

Sammons JH. New Controls on Physician Prescribing are not needed. Controversies in Therapeutics. Ed. L. Lasagna. Philadelphia: Saunders 1980.

Sanders JC. Limited list drugs: lessons from abroad. Br Med J 1985; 290:710.

Saskatchewan Medical Association Forms Committee to Mediate Direct Billing Complaints. CMAJ 1980; 122:105-6.

Savage A. Personal View. British Medical Journal 1983; 287:354-4.

Sawyer D, et al. Cimetidine: adverse reactions and acute toxicity. American Journal of Hospital Pharmacy 1981; 38:188-97.

Saya FG, Coleman LT, Martinoff JT. Pharmacist-directed heparin therapy using a standard dosing and monitoring protocol. Am J Hosp Pharm 1985; 42:1965-9.

Schad R, Schneider PJ, Nold EG. Pharmacy teaching programs for adrenalectomy patients. Am J Hosp Pharm 1979; 36:1212-4.

Schad RF, Lucarotti RL. Patient-teaching program for home intravenous antimicrobial therapy. Am J Hosp Pharm 1986; 43:372-5.

Schaffner W, Ray WA, Federspiel CF. Antibiotic prescribing in office practice: Modifying inappropriate use. In: J.P. Morgan and D.V. Kagan (eds.); op.cit.: 327-41.

Schaffner W, Ray WA, Federspiel CF. Surveillance of antibiotic prescribing in office practice. Ann Intern Med (5 Part 2 Suppl) 1978; 89:796-9.

Schaffner W, Ray WA, Federspiel CF, Miller WO. Improving antibiotic prescribing in office practice: A controlled trial of three educational methods. Journal of the American Medical Association 1983; 250:1728-32.

Schaffner W, Ray WA, Federspiel CF, et al. Improving antibiotic prescribing in office practice - A controlled trial of 3 education methods. JAMA 1983; 250(13):1728-32.

Schechter R, Reid M. Doctors may be overdosing thousands. The Critical List 1900; 5-6.

Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. JAMA 1970; 213(2):264-7.

Scheife RT, Tally FP, McGowan K, et al. Cost comparison of two antimicrobial regimens for treating mixed aerobic-anaerobic infections. Am J Hosp Pharm 1981; 38:1466-9.

Schertz RG. Child proofing the medicine bottle. Lancet 1974; 2:287.

Schicke RK. Pharmaceutical market and prescription drugs in the Federal Republic of Germany: Cross-national comparisons. Int J Health 1973; 3(2):223-36.

Schicke RK. The pharmaceutical market and prescription drugs in the Federal Republic of Germany: gross national comparisons. Int J Heal 1973; 3:264-7.

Schicke RK. The pharmaceutical market and prescription drugs in the Federal Republic of Germany: gross national response. Am J Hosp Pharm 1973; 42(10):2159-63.

Schifrin LG. The Ethical drug industry: The case for compulsorypatent licencing. Antitrust Bulletin 1967; 12:893-915.

Schleckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. JAMA 1970; 213(2):264-7.

Schloemer JH, Zagozen JJ. Cost analysis of an aminoglycoside pharmacokinetic dosing program. Am J Hosp Pharm 1984; 41:2347-1.

Schmidt LG, Niemeyer R, Muller OL. Drug prescribing pattern of psychiatric university hospital in Germany. Pharmacopsychiat 1983; 16:35-42.

Schnee JE. Innovation and discovery in the US ethical pharmaceutical industry. Research and Innovation in the modern Corporation Ed: Mannsfield E. et al. 1972; ch8.

Schnee JE, Caglarcan E. Economic structures and performance of the ethical pharmaceutical industry. In: (Ed) Lindsay CM New York: John Wiley & Sons, 1978; 23-40.

Schneider PJ. How pharmacists can reduce hospital costs. Pharm Times 1980; 46(Jan):70-6.

Schneider PJ. Administrative directives for clinical practice. Am J Hosp Pharm 1981; 38:1784-6.

Schollenberg E, Albritton WL. Antibiotic misuse in a pediatric teaching hospital. Canadian Medical Association Journal 1980; 122:49-52.

Schondelmeyer SW. Strategy to effect change in pharmacy practice. Am J Hosp Pharm 1982; 39:2137-42.

Schondelmeyer SW, Trinca CE. Consumer demand for a pharmacist-conducted prescription counselling service. Am Pharm 1983; 321:NS23(6)-65.

Schultz PE, Perrier CV. Inadequacy of information about drugs. 1976.

Schwartz H. Medical costs and the drug industry. Medical Times March 1981; 21-4.

Schwartz JI, Swanson LN. Clinical pharmacy services. 2. Cost and contributions of four pharmacist activities. Hosp Formul 1976; 11:34-41.

Schweigert BF, Oppenheimer PR, Smith WE. Hospital pharmacists as a source of drug information for physicians and nurses. Am J Hosp Pharm 1982; 39:74-7.

Scrivens JJ, Magalian P, Crozier GA. Cost effective clinical pharmacy services in a Veterans Administration drop-in clinic. Am J Hosp Pharm 1983; 40:1952-3.

Sczupak CA, Conrad WF. Relationship between patient oriented pharmaceutical services and therapeutic outcomes of ambulatory patients with diabetes mellitus. Am J Hosp Pharm 1977; 34:1238-42.

Segal HJ, Bornstein NS. Drug use by the elderly in long term facilities. Ontario Medical Review 1984; 51(1):15-20.

Segal JL, Thompson JF, Floyd RA. Drug utilization and prescribing patterns in a skilled nursing facility: need for a rational approach to therapeutics. Journal of American Geriatrics Society 1979; 27(3):117-22.

Segal R, et al. Drug choice as a problem-solving process. Med Care 1985; 23:967-10.

Seidenberg R. Drug advertising and perception of mental illness. Mental Hygiene 1971; 55:21-31.

Seifert R, Jamieson J, Gardner R. Use of Anticholinergics in the nursing home:an empirical study and review. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1983; 17:470-3.

Seifert RD, Clarens RD, Sorenson MD, eT al. Benzodiazepine utilization in a family medicine residency program. J Fam Pract 1982; 15(3):497-500.

Self TH, Ellis RF, Davis HL, et al. Early use of oral theophylline in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients: cost containment through medical education. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19:749-53.

Seligman SJ. Reduction in antibiotic costs by restricting use of an oral cephalosporin. Am J Med 1981; 71:941-4.

Sellers EM, and Sellers S. Systems for the control of therapeutic drug utilization in Canada. In: Controlling the Use of Therapeutic Drugs, Wardell, EM (ed.). An International Comparison. Washington, D.C.: American Enterprise Institute, 1978; 71-95.

Sellers EM, Wakeford R, Somer GR. Dean's attitudes towards teaching psychopharmacology and rational prescribing in medical schools. J Med Educ 1987 - submitted.

Seltzer C, Friedman G, Sieglaub AB. Smoking and drug consumption in white, black and oriental men and women. American Journal Public Health 1974; 64:446-73.

Selwyn S. The development of a hospital antibiotic policy in England. Prog Clin Biol Res 1979; 35:155-60.

Sesin GP, Baptista RJ. Utilizing the clinical pharmacist to modify tobramycin dosage regimens: accuracy of prediction and potential cost effectiveness. Hosp Pharm 1984; 19:806-7.

Shader RI, Greenblatt DJ. Bezodiazepine overuse-misuse. J Clin Psychopharm 1984; 4(3):123-4.

Shanming Y. Lithium therapy in China. Acta Psychiatr Scand 1981; 64(3):270-2.

Shapiro LJ, McCormick WC, Angorn RA. Implications of drug product appearance on generic drug acceptance. Clinical Research Practices & Drug Regulatory Affairs 1985; 3(4).

Shapiro M. Getting Doctored. Kitchener, Ontario: Between The Lines Press 1978.

Shapiro M, Townsend T, et al. Use of antimicrobial drugs in general hospitals: patterns of prophylaxis. N Engl J Med 1979; 301(7):351-5.

Shapiro M, et al. Antibiotic use on the surgical services of 2 Jerusalem hospitals as determined by surveillance and influenced by an intervention program. Rev Infect Dis 1981; 3(4):754-9.

Shapiro S, Sloan D. Age specific secular changes in oral contraceptives use. Am J Epidemiol 1981; 114(4):604.

Sharpe T, Mikeal R. Patient compliance with antibiotic regimens. Am J Hosp Pharm 1974; 31:479-84.

Sharpe TR, Smith MC, Barbre AR. Medicine use among the rural elderly. J Health and Soc Behav 1985; 26(2):113-27.

Sharpe T, Smith M. Patterns of medication use among children in households enrolled in the Aid to Families with Dependent Children Program. Paediatr Res 1983; 17:617-9.

Shaw Phillips M, Bradham DD, Williams RB, et al. Multiple regression hospitalization-cost model for pharmacy cost analysis. Am J Hosp Pharm 1986; 43:676-81.

Sheiman D. Effects of Televised Drug Commercials on Children. Pediatrics 1980; 65(3):678.

Sheldon MG. Self-audit of prescribing habits and clinical care in general practice. Journal of the Royal College of General Practitioners 1979; 29:703-6, 710-1.

Shenfield GM, Jones AN, Paterson JW. Effect of restrictions on prescribing patterns of dextropropoxyphene. Br Med J 1980; 281:61-3.

Sheppard C, et al. Comparative study of psychiatrists' treatment preferences: California and New York. Comprehensive Psychiatry 1974; 15(3):213.

Sheppard C,Collins, L,Fiorentino D,Fracchia, J,Murlis S. Polypharmacy in psychiatric treatment, I. Incidence at a State Hospital. Current Therapeutic Research 1969; 11(12):765.

Shindell S. Hospital Utilization Review Mechanicisms. Journal of The American Medical Assoc 1966; 196:130-6.

Shor RE, Easton RD. Information processing analysis of the Chevreul Pendulum illusion. Journal of Experimental Psychology Human Perception and Performance (Aug) 1975; 104(3):231-6.

Shosteck H. The Antibiotic Prescriptiion Patterns of Primary Care Physicians. Final Report DHEW Contract Washington DC 1979; (March)#223-75-3007.

Siegel C. Evaluation of a computerized drug review system: impact, attitudes, and interactions. Compt Biomed Res 1984; 17(5):419-35.

Siegel J, Schneider PJ, Moore TD. Innovative scheduling to maintain clinical pharmacy services despite budget retrenchment. Am J Hosp Pharm 1984; 41:291-3.

Sigler KA, Guernsey BG, Ingrim NB, et al. Effect of a triplicate prescription law on prescribing of schedule II drugs. American Journal of Hospital Pharmacy 1984; 41(1):108-11.

Silva DA. The use of medication in a residential institution for mentally retarded persons. Ment Retard 1979; 17(6):285-8.

Silverman M. The Drugging of the Americas. Berkeley: University of California Prss, 1976.

Silverman M, Lee PR. Pills, profits and Politics. Berkeley: University of Californa Press 1974.

Silverman M, Lee PR, Lydecker M. Pills and the public purse. Berkeley: University of California Press 1981.

Silverman M, Lee PR, Lydecker M. The drugging of the third world. Int J of Health Serv 1982; 12(4):585-96.

Silverman M, Lydecker M. Drug Coverage Under National Health Insurance:The Policy Options. DHEW Publications 1977; (HRA)77-3189.

Silverman M, Lydecker M. Procedures of the National Conference on Drug Coverage Under National Health Insurance. DHEW Publication 1978; (PHS)78-3208.

Simmons HE, Stolley PD. This is medical progress? JAMA 1974; 227(9):1023-8.

Simon W, Thompson L, Campbell S. Drug usage review and inventory analysis in promoting rational parenteral cephalosporin therapy. Am J Hosp Pharm 1975; 32:1116-21.

Simonsmeier L. Excessive Refills. Pharmacy Times 1982; 48(12):55-6.

Sims M. Family practitioners and the prescription of psychoactive drugs. Canadian Family Physician 1972; 18(5):79-84.

Skegg DC. Relation between drug utilization and morbidity. A record linkage study. Acta Med Scan 1984; 683:81-7.

Skegg DC, Doll R, Perry J. Use of medicines in general practice. Br Med J 1977; 1(6076):1561-3.

Skegg DC. Drug monitoring in general practice. Br Med J 1982; 285:1245-6.

Skegg DC, Richards SM, Doll R. Minor tranquillizers and road accidents. Br Med J 1979; 1:1917-9.

Sketris IS, Maccara HE, Purkis IE, Curry L, et al. Is there a problem with benzodiazepine prescribir in Maritime Canada? Canadian Family Physician 1985; 31:1591-6.

Skipper JK, et al. Medical students' unfamiliarity with the cost of diagnostic tests. Journal of Medical Education 1975; 50(7):683-4.

Skoll SL, August R, Johnson G. Drug prescribing for the elderly in Saskatchewan during 1976. Can Med Assoc J 1979; 121:1074-81.

Skom JH. Drub abuse related to prescribing practices. JAMA 1982; 247(6):864-6.

Skoutakis VA, Acchiardo SR, Martinez DR, et al. Role effectiveness of the pharmacist in treatment of hemodialysis patients. Am J Hosp Pharm 1978; 35:62-5.

Smego RA JR, Gainer RB. Home intravenous antimicrobial therapy provided by a community hospital and a university hospital. Am J Hosp Pharm 1985; 42:2185-9.

Smiledge PK, Davern PF. Costs: an approach for the hospital pharmacist. Top Hosp Pharm Manage 1985; Feb:45-54.

Smith GH, Sorby DL, Sharp LJ. Physician attitudes toward drug information resources. Amer J Hosp Pharm 1975; 32:19-25.

Smith M. Cost of noncompliance and the capacity of improved compliance to reduce health care expenditures. In: Improving medication compliance. Washington, DC. National Pharmaceut Coumc 1984; :35-44.

Smith MC. Social barriers to rational drug therapy. Am J Hosp Pharm 1972; 29:121-7.

Smith MC. How drug costs affect patient compliance. Drug Therapy (Nov) 1976; 6:87.

Smith MC. Drug product advertising and prescribing: a review of the evidence. Am J Hosp Pharm (Nov) 1976b; 34:1208-24.

Smith MC. Appeals used in advertisements for psychotropic drugs: an exploratory study. AJPH (Feb) 1977a; 67(2).

Smith MC. An Analysis of the Impact of Print Advertising on Prescribing. In: Morgan and Kagan Society and Medication 1983; 20:259-78.

Smith R. Doctors and the drug industry in Sweden. BMS 1985; 290:448-50.

Smith T. Limited lists of drugs: lessons from abroad. Br Med J 1985; 290:532-4.

Smith TP, Adams RC, Thiedeman GM. Pharmacy involvement in a multidisciplinary diabetic teaching program. Hosp Pharm 1979; 14:337-54.

Smith WE. Conceptual model for evaluating a pharmacist's clinical practice in the hospital setting. Drug Intell Clin Pharm 1982; 16:400-3.

Smith WE, O'MAlley CD, Weiblen JW. Clinical Pharmacy: general hospital. Hospitals 1970; 44(Nov):88-94.

Smith WE, Weiblen JW. Charging for hospital pharmacuetical srevices: product costs plus per diem fees for basic and special clinical services. Am J Hosp Pharm 1978; 36:355-9.

Smithhurst BA. Consumption of drugs in eight private nursing homes in a provincial Australian city. Public Health 1982; 96(5):292-6.

Sobczak P,Hawkins, C,Vasko M. Improvement in drug utilization in an ambulatory care setting by the use of drug profiles for physicians. Hosp Pharm 1984; 19(2):98-108.

Sohn CA, Wolter HA, McSweeney GW. Effectiveness of a cephalosporin education program--pharmacy education program. Drug Intell Clin Pharm 1980; 14:272-7.

Statman M. The effect of patent expiration on the market position of drugs. Managerial and Decision Economics 1981; 2(2):61-6.

Statman M. The effect of patent expiration on the market position of drugs. Drugs and Health 1981; Helms:140-51.

Stave U. The Herdecke Communal Hospital - the 1st Private University hospital. Fortschr Med 1983; 101(21):965-6.

Steele H. Monopoly and competition in the ethical drug market. Journal of Law and Economics 1962; 5:131-63.

Steele H. Patent restrictions and price competition in the ethical drug industry. Journal of Industrial Economics 1964; 12:198-223.

Stehbens WE. A rational appraoch to the future. NZ Med J 1983; 96(737):613-5.

Steinberg S. Considerations in the implementation of drug holiday programs in long-term care facilities. Can Pharm J 1984; 117(5):214-6.

Stewart JE. Drug usage review sample studies in long term care facilities. Am J Hosp Pharm 1976; 33(2):138-44.

Stewart RB. Drug Therapy Monitoring. In: DC McLeod WA Miller, The Practice of Pharmacy. Cincinnati: Harve Whitney Book 1981; 73-80.

Stewart RB, et al. Antacid use in an ambulatory elderly population. A report from Dunedin Program. Dig Dis Sc 1983; 28(12):1059-69.

Stewart J,Martfila, J,Kabat H, et al. Monitoring drug therapy in skilled nursing facility patients.. Drug Intell Clin Pharm 1978; 12:704-9.

Sticker GB. Polypharmacy and poisons in pediatrics - the epidemic of overprescribing and ways to control it. Year Book Medical Publishers 1980; 27:1-29.

Stimmel B. Under-prescription over-prescription: narcotic as metaphor. Bull NY Acad Med 1985; 61(8):742-52.

Stimmel GL, McGhan WF. Pharmacists prescribe drugs in pilot project. Forum on Medicine 1980; 3:404-5.

Stimmel GL, McGhan WF. The pharmacist as prescriber of drug therapy: The USC Pilot Project. Drug intelligence and Clinical Pharmacy 1981; 15:665-72.

Stimmel GL, McGhan WF, Wincor MZ, et al. Comparison of pharmacist and physician prescribing for psychiatric inpatients. Am J Hosp Pharm 1982; 39:1483-6.

Stimmel G. Political and legal aspects of pharmacist prescribing. Am J Hosp Pharm 1983; 40:1343-4.

Stimson G. Doctor-patient interaction in some problems for prescribing. In: Journal of the Royal College of General Practitioners 1976; 26(Suppl.1):88-96.

Stimson GV. The message of psychotropic drug ads. Media and Medicine. Journal of Communication Summer 1975a; 25(3):153-60.

Stimson GV. Women in a doctored world. New Society (May 1) 1975b; 32:265-7.

Stimson GV. The extent of advertising of pharmaceutical products. In Prescribing in General Practice, Parish,P.A., Stimson, G.V. and Mapes,R.E.A. (Eds.). Journal of the Royal College of General Practitioners (Supplement 1) 1976; 26:69-76.

Stimson GV. The use of references in advertisements. In: Prescribing in General Practice; Parish, Stimson, Mapes. Journal of the Royal College of General Practitioners (Supplement 1) 1976; 26:69

Stimson GV. Do drug advertisements provide therapeutic information? Journal of Medical Ethics 1977; 3:7-13.

Stimson GV. Information contained in drug advertisments. British Medical Journal (Nov) 1977; 4:508-9.

Stokes CS, Dudley C. Family planning and conjugal roles. Social Science and Medicine 1972; 6:157-61.

Stolar M. The case for prospective and concurrent drug utilization review. QRB 1982; 8(6):6-10.

Stolar MH. National survey of selected hospital pharmacy practices. Am J Hosp Pharm 1976; 33(3):225-30.

Stolar MH. Drug use review: operational definitions. Am J Hosp Pharm 1978; 35:76-8.

Stolar MH. Model for a formal prospective antibiotic use review program. Am J Hosp Pharm 1978; 35:809-11.

Stolar MH. Reducing medication errors: individual prescription orders versus the unit-dose system. QRB 1981; 7(8):5-7.

Stolar M. Conceptual framework for drug usage review, medical audit and other patient care review procedures. Am J Hosp Pharm 1977; 34:139-45.

Stolley PD. Evaluating drugs and determining the drug needs of developed and developing countries. J Community Health 1976; 2(2):113-20.

Stolley PD, Becker MH, Lasagna L, McEvilla JD, Sloane LM. The relationship between physician characteristics and prescribing appropriateness. Medical Care 1972; 10:17-28.

Stolley PD, Becker MH, McEvilla JD, Lasagna L, Gainor M, Sloane LM. Drug prescribing and use in an American community. Annals of Internal Medicine 1972; 76:537-40.

Stolley PD, Goddard JL. Prescription Drug Insurance for the Elderly under Medicare. AJPH 1971; 61(3):574-81.

Stolley PD, Lasagna L. Prescribing patterns of physicians. Journal of Chronic Dis 1969; 22:395-405.

Stolley PD, et al. Relationship Between Physician Characteristics and Prescribing Appropriateness. Medical Care 1972; 10:17-28.

Stolley PD,Becker, MH,McEvilla JD,Lasagna, L,Sloan LM. Drug Prescribing and use in an American community. Ann Intern Med 1985; 19(3):205-9.

Storz L. Unprescribed drug products and pregnancy. JOGN-Nursing 1977; 6(4):9-13.

Strandberg LR, Dawson GW, Mathieson D, et al. Effect of comprehensive pharmaceutical services on drug use in long term care facilities. Am J Hosp Pharm 1980; 37:92-4.

Stratton TP, Plachetka JR, Gaines JA. Cost savings from hetastarch use in place of albumin on a cardiothoracic surgery service. Hosp Formul 1984; 19:571-83.

Strom BL, Melmon KL. Can pastmarketing surveillance help to effect optimal drug therapy. JAMA 1979; 242(22):2420-2.

Strom BL, et al. Post marketing studies of drug efficacy: Why? Am J Med 1985; 78(3):1063-9.

Strom BL, et al. The computerized on-line medicaid pharmaceutical analysis and surveillance system. Clin Pharm Therap 1985; 38(4):359-63.

Studnicki-Gizbert D, Segal JH. Effectiveness of selected pharmacy services in long term care facilities. J Soc Admin Pharm 1983; 1(4):187-93.

Stults BM. Digoxin use in the elderly. Journal of American Geriatrics Society 1982; 30(3):158-64.

Summers J. Drug use review (editorial). Can J Hosp Pharm 1978; 2:41.

Suzuki NT, Pelham LD. Cost benefits of pharmacist concurrent monitoring of cefazolin. Am J Hosp Pharm 1983; 40:1187-91.

Svard L, Landersjo L, Aslund B, et al. A study of routines followed and Equipment usedin 430 Hospital wards handling Antineoplastic Agents. J of Clinical and Hospital Pharmacy 1983; 8:275-87.

Sveka KJ, Roffe BD, Solomon DK, et al. Outcome of patients treated by an aminoglycoside pharmacokinetic dosing service. Am J Hosp Pharm 1985; 42:2472-8.

Svensk Lakemedelsstatistik, Apoteksbolaget Stockholm, 1981.

Swett C. Patterns of drug use in psychiatric inpatient wards. Psychopharmacology Bull 1979; 15(2):64-5.

Swift FG, Ryan MR. Bid purchasing of pharmaceuticals. Am J Hosp Pharm 1978; 35:1390-2.

Swift RG, Ryan MR. Potential economic effects of a brand standardization policy in 1000 bed hospital. Am J Hosp Pharm 1975; 34:1242-50.

Swindel PJ, et al. Audits of antibiotic prescribing in a Bristol hospital. British Medical Journal 1983; 286:118-22.

Sylvester KL. Reimbursement of clinical pharmaceutical services in university hospitals. Am J Hosp Pharm 1982; 39:642-3.

Tackitt D, Winship H. Effects of an outpatient pharmacy on the acquisition of prescription medication by emergency room patients. Hosp Pharm 1975; 10(8):333-9.

Tait P, Hall D. Pharmacy involvement on a psychiatric unit at St. Paul's Hospital. The Can J Hosp Pharm 1978; 31:201-4.

Talalay P. Drugs in our Society. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1964.

Tallarida R, Rodney B, Murray B, Eiben C. Commentary: A scale for assessing the severity of diseases and adverse drug reactions:Application to drug benefit and risk. Clin Pharmacol Ther 1979; 25(4):381-9.

Talley CR. Hospitals defend formulary decisions against industry attacks. Am J Hosp Pharm 1978; 35:1154-5.

Tanaka GJ, Fujiwara J, Kramer H, et al. Justification and implementation of an oncology pharmacist practitioner in an HMO setting. Hosp Pharm 1985; 20:568-74.

Tangjerd N. Effect of a Drug Plan on Physicians' Prescribing Behaviour. Can Fam Physician 1978; 24(33):33-6.

Tanner DJ. Comprehensive pharmacy services in an 85-bed hospital: one-year evaluation. Am J Hosp Pharm 1977; 34:486-90.

Task Force of Prescription Drugs. The Drug Users. Washington D.C.:U.S. Government Printing Office, 1968.

Taylor JW, McLean AJ, Leonard RG, et al. Initial experience of clinical pharmacology and clinical pharmacy interactions in a clinical pharmacokinetics consultation service. J Clin Pharmacol 1979; 19:1-7.

Taylor WJ, Robinson JD, Slaughter RL. Establishing a pharmacy based therapeutic drug monitoring service. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19:818-24.

Telser LG. The supply response to shifting demand in the ethical pharmaceutical industry in Helms R.B. (ed) Drug Development and Marketing. 1975; 207-23.

Temin P. Taking Your Medicine: Drug Regulation in the United States. Cambridge: Harvard University Press, 1980.

Temin P. Physicians prescribing behaviour:Is there learning by doing? In: Drugs and Health: economic issues and policy objectives. Washington, D.C.: American enterprise Institute for Public Policy Research 1981; 173-82.

Temin P. The Effect of Prescribing Practices on Drug-Cost Reduction. In: Morgan and Kagan, Society and Medication, 1983; ch 21:279-86.

Thomas R, Cohen M, Wolfe L, et al. Counter-detailing of drugs by pharmacists. AM J Hosp Pharm 1979; 36(7):888.

Thompson JF, et al. Clinic pharmacists prescribing drug therapy in a geriatric setting. Outcome of a trial. J Am Geriatric Society 1984; 32(2):154-9.

Thompson TL, et al. Psychotropic drug use in the elderly (first of two parts). New England Journal of Medicine 1983; 308(3):134-8.

Thomson A. Antimicrobial prescribing errors in children. New Zealand Medical Journal 1983; (Dec):1027-8.

Tidball P. Pharmaceutical industry's responsibilities in the prescription process. Canadian Pharmaceutical Journal 1981; 114(5):177-9.

Tiefenbacher M. Problems of Distribution, Availability and Utilization of Agents and Techniques in Developing Countries: Industry Perspectives in the Pharmaceutical Industry and the Third World. Washington, D.C.: Pharmaceutical Manufacturers' Association, 1979, p. 36.

Tognoni G, et al. Drug Utilization Studies and Change of Therapeutic Practice in Epidemiological Evaluation on Drugs in: Eds F Colombo et al. PSG Publishing Co. 1977.

Tolentino P. Recent variations in the use of antibiotics with particular regard to a major pediatric hospital. Antibiotics and Hospitals 1979; 103-7.

Tomski HW. A survey of British prescriptions. Pharm Manage Comb Am J Pharm 1979; 151(5):224-8.

Touquan S. Clinical pharmacy and Blue Cross plans: reimbursement and support of innovative pharmacy programs. Hosp Pharm 1977; 12:22-6.

Townsend RJ, Spartz ME, Fahrenbruch RW, et al. Hospital labour cost savings in dispensing analgesics: controlled versus noncontrolled. Hosp Formul 1983; 18:716-20.

Treacy V, Macdonald D. Drug utilization in antenatal and postnatal wards. Ir Med J 1981; 74(6):159-60.

Treffert D, Joranson D. Restricting Amphetamines Wisconsin's Success Story. JAMA 1981; 245(13):1336-8.

Tremblay J. Drug-u e review and risk management: another view. Am J Hosp Pharm 1900; 39(4):578-80.

Tremblay J. Creating an appropriate climate for drug use review. American Journal of Hospital Pharmacy 1981; 38:212-5.

Tu JD. A survey of psychotropic medication in mental retardation facilities. Journal of Clinical Psychiatry 1979; 40:125-8.

Tyrer P. Drug treatment of psychiatric patients in general practice. Br Med J 1978; 7:1008-10.

US Comptroller General. Program to Control Prescription Drug Costs Under Medicaid and Medicare could be strengthened. Washington, D.C.: 1980.

US Department of Health Education and Welfare. The Task Force on Prescription Drugs: The Users. US Government Printing Office 1969; 36.

US Dept of Health Education and Welfare Office of Long Term Care. Physicians' drug prescribing patterns in skilled nursing facilities: Long term care facility improvement campaign monograph. Washington, D.C.: DHEW Pub. No. (PHS) 0576-50050, 1976.

Urbankova I. The development of psychotropic drug consumption in foreign countries. Activ muv sup(propha) 1975; 17(4):241.

Utter. Tetracyclines in pediatric practice. Can Med Assoc J 1974; 110:380.

Van Etten P. Prospective-pricing strategies for hospital and departmental effectiveness: the administrator's response. Am J Hosp Pharm 1985; 42(10):2153-8.

VanKrevelen ND, Harvey ER. Integrating clinical pharmacy services into the interdisciplinary team structure. Ment Retard 1982; 20:64-8.

Vance PH. Effect of a pharmacist drug surveillance program in an acute ward. Can J Hosp Pharm 1973; 26(Mar-Apr):71-4.

Vann JF. Prescription Drug Abuse and Misuse: Primary Prevention Programs are Needed. American Pharmacy 1984; 24(8):5-7.

Varnam MA. Psychotropic prescribing. What am I doing? J R Coll Gen Prac 1981; 31(229):480-3.

Vernon JM. Concentration promotion and market share stability in the pharmaceutical industry. Journal of Industrial Economics 1971; 19:246-66.

Vestal RF. Pharmacology and aging. Journal of American Geriatrics Society 1982; 30(3):191-200.

Vincze Z, Vincze-Vermer M. Drug Utilization Study of Antiepileptics in Hungary. Hospital Formul 1984; 19(4):327-32.

Visconti JA, Smith MC. Economic consequences of adverse drug reactions. Hospitals 1969; 43(May 1):85-90.

Visetts B, Gallo GR. Drug information requests from practitioners. Am J Hosp Phcy 1984; 4(9):1760-1.

Vlasses PH, Lucarotti RL, Miller DA, Krigstein DJ. Drug therapy in a skilled nursing facility: an innovative approach. J Am Pharm Assoc 1977; 17:93.

Vlasses Ph,Lucarotti, Rl,Miller DA, et al. Drug therapy review in a skilled nursing facility: An innovative approach; J Am Pharm Assn 1977; 52(2):92.

Vogenberg FR, Burke E, Powell SH. Drug Information Requests from Practitioners Outside an Institution. American Journal of Hosp Pharmacy 1984; 41.

Von Grebmer K. Competition in a structurally changing pharmaceutical market: some health economic considerations. Social Science Medicine 1981; 15(c):77-86.

Vuturo GJ, McCormick WC, Krischer JP. Economic effects of drug product selection in Florida. Pharmacy Management 1980; 152:88-92,96.

Vuturo GL, Krischer JP, McCormick WC. Drug product selection: The Florida experience. American Journal of PUblic Health 1980; 70(5):479-84.

WONCA. International Classification of the Health Problems of Primary Care. Occasional Paper #1. London: J Roy Coll Gen Pract 1976.

Wade OL. The Concept of Drug Utilization Studies in Northern Ireland. In: Studies in Drug Utilization WHO Regional Publications European Series No. 8. Copenhagen: WHO, 1979; 3-16.

*
Wade OL. Prescribing of chloramphenicol and aplastic anemia. J Coll Gen Practit 1966; 12:277-86.

Wade OL, McDevitt DC. Prescribing and the British National Formulary. Brit Med J 1966; 635:37.

Wadsworth M.EJ. Health and Sickness: the choice of treatment. Journal Psychosom Research (August) 1974; 18(4):271.

Wade DN. The background pattern of drug usage in Australia. Clin Pharmacol Ther 1976; 19:655-6.

Wade OL. Drug utilization studies - first attempts. Acta Med Scand 1984; 683:7-9.

Walchle R,Mokercher, P,Cooper J. Physician-nurse, and pharmacist-conducted patient drug histories. Contemporary Pharm Pract 1980; 3(2):75-8.

Wald A, Britton L, Wing E. Inappropriate use of cimetidine in hospital patients. Southern Medical Journal 1983; 76(6):701-5.

Waldo D, Lazenby H. Demographic characteristics and Health Care Use and Expenditures by the Aged in the United States. HCFA Review 1984; 6(1).

Waldron L. Increased prescribing of valium, librium and other drugs: an example of the influence of economic and social factors on the practice of medicine. International Journal of Health Services 1977; 7(1):37-62.

Walker HD. Market power and price levels in the ethical drug industry. Blooming In: Indiana U. Press, 1971.

Walton H. Ad Recognition and Prescribing by Physicians. Journal of Advertising Research 1980; 20:39-48.

Wandless I, Whitmore J. Effect of counselling by a pharmacist on drug compliance in elderly patients. J Clin Hosp Pharm 1981; 6(Mar):51-6.

Wardell EM (ed). Controlling the use of therapeutic drugs. An international comparison. Washington: American Enterprise Institute, 1978.

Wardell WM. Introduction of new therapeutic drugs in the United States and Great Britain: an international comparison. Clin Pharmacol Therap 1973; 14:773.

Wardell WM. Control of Drug Utilization in the Context of a National Health Service: The New Zealand System. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1974; 16(3):585-94.

Wardell WM. Controlling the use of therapeutic drugs: an international comparison. Washington, D.C.: American Enterprise Institute for Public Research 1978.

Wardell WM. Controls of drug utilization: national and international implications. 1985; 161-8.

Wardell WM. Advances in pharmacology and thereapeutics, volume 6 in Clinical Pharmacology, Duchene-Marullae, P (ed.). New York: Pergamon Press, Oxford 1978; 161:8.

Warner KE, Hutton RC. Cost-benefit and cost-effectiveness analysis in health care: growth and composition of the literature. Med Care 1980; 18:1069-84.

Wartman SA, Morlock CC, Malitz FE, et al. Do prescriptions adversely affect doctor-patient interactions?. Am J Public Health 1981; 71(12):1358-61.

Watkins WM, Maitai CK. Drug utilization survey of dosage forms dispensed at Kenyatta national hospital Nairobi. East Afr Med J 1981; 58(4):284-7.

Watson D, Stenhouse N, Jellett L. General practitioner prescribing habits: the Western Australian experience 1972-73. Med J Aust 1975; 2:946-7.

Waxman H, Klein M, Carner E. Drug misuse in nursing homes: An institutioal addictio? Hosp Communiity Psychiatry 1985; 36(8):886-7.

Webb RC. Prescribing in Australia part 2. Aust Fam Physician 1979; 8(3):242-53.

Weibtraub M. Undertreatment: Who Is To Blame? Morgan and Kagan, Society and Medication 1983; Ch. 27:357-62.

Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. N Engl J Med 1980; 296:716-21.

Well FO. Is your sleeping tablet really necessary. Ir Med J 1979; 72(12-Suppl):15-8.

Wellman GS, Schneider PJ, Smith GL JR. Activity analysis of decentralized pharmacists in a unit dose dispensing and drug-administration program. Am J Hosp Pharm 1986; 43:1699-702.

Wells KB, et al. Health status, sociodemographic factors and the use of prescribed psychotropic drugs. Med Care 1985; 23(11):1295-306.

Wells KB,Kamberg, C,Brook R,Camp, P,Rogers W. Health states, sociodemographic factors and the use of prescribed psychotropic drugs. Medical Care 1985; 23(11):1295-306.

Wertheimer AI. Proceedings of the International Conference on Drug and Pharmaceutical Services Reimbursement. DHW Pub No. HRA 77-3186 Washington, D.C.:1976.

Wertheimer AI. The defined daily dose system (DDD) for drug utilization review. Hosp Pharm 1986; 21:233-58.

Wertheimer AI, Knoben JE. The Mail-Order Prescription Drug Industry. Health Services Reports 1973; 88(9):852-6.

Wertheimer AI. A prescription is not a simple matter anymore. Am J Pub Hlth 1983; 73(8):844-5.

Wessling A. Continuous recording of drug prescriptions in Sweden: 1974-81 (1986 - in manuscript).

West SK, Brandon BM, Stevens AM, Zauber A, Chase G, Stolley PD, et al. Drug utilisation review in an HMO. Introduction and examples of methodology. Med Care 1977; 15:505-14.

West SK, et al. Drug utilization review in an HMO. Med Care 1977; 15:505-14.

Westerholm B. Patterns of drug utilization. Sources of information on drug usage in Sweden. Clin Pharmacol Ther 1974; 19:644-50.

Westerholm B, ET al. Relation between drug utilization and morbidity pattern. Acta Med Scand 1984; 683:95-9.

Westerholm B, et al. Drug utilization - geographical differences and clinical implications. In Advances in Pharmacology and Therapeutics 1978; 6:113-71.

Westerman EL. Antibiotic prophylaxis in surgery: historical background, rationale, and relationship to prospective payment. Am J Infect Control 1984; 12(6):339-43.

West S,Brandon, B,Stevens A, et al. Drug utilization review in an HMO. Medical Care 1976; 19(10):799.

Wetherbee H, Sharpe TR. Drug Product Selection Legislation:A Comparative analysis. Amer Jour of Pharm 1978; 150(6):171-6.

Whalen FJ. Implementation of clinical pharmacy services in a cardiac rehabilitation unit. Am J Hosp Pharm 1977; 34:1350-3.

Whalen FJ. Cost justification of decentralized pharmceutical services for the emergency room. Am J Hosp Pharm 1981; 38:684-7.

Whalen FJ. Cost containment of emergency room prescriptions. Am J Hosp Pharm 1982; 39:312-3.

White KL, et al. The ecology of medical care. New England Journal of Medicine 1961; 265:885.

White KW, Nelson AA, Hutchinson RA. Effect of pharmacist consultation on rational antimicrobial therapy. Am J Hosp Pharm 1980; 37:829-32.

Whitte KW, et al. Drug regimen review in skilled nursing facilities by consulting clinical pharmacists. Am J Hosp Pharm 1980; 37:820.

Whittington FJ, et al. Sex differences in prescription drug use of older adults. Journal of Psychoactive Drugs 1981; 13(2):175-83.

Whyte J, Greene E. Drug usage and a adverse drug reaction in paediatric patients. Acta Paed Scand 1977; 66(6):767-75.

Wickware DC. What practitioners think about PPIs. Patient Care (February) 1977; 1.

Wilcher DE, Cooper JW. The consultant pharmacist and analgesic/anti-inflammatory drug usage in a geriatric long-term facility. J Am Geriatr Soc 1981; 29(9):429-32.

Wilcox JB. Psychotherapeutic prescribing patterns in general practice. New Zealand Med J 1977; 85(587):363-6.

Wilks JM. Psychotropic drug prescribing: a self-audit. Journal of the Royal College of General Practitioners 1980; 30:390-5.

Williams JD. The limitation of antibiotic use in hospitals. Prog Clin Biol Res 1979; 35:1-7.

Williams P. Patterns of psychotropic drug use. Social Science Medicine 1983; 17(13):845-51.

Williams P, Murray J, Clare A. A longitudinal study of psychotropic drug prescription. Psychol Med 1982; 12(1):201-6.

Williams RB. Preparing and justifying the budget for new or improved services. Am J Hosp Pharm 1984; 41:133-41.

Williams RR, Gross PA, Levine JF. Cost containment of the second-generation cephalosporins by prospective monitoring at a community teaching hospital. Arch Intern Med 1985; 145(11):1978-81.

Williamson J. Paving the way to safe prescribing for the elderly. Geriatrics 1980; 35(9):32-9.

Williamson PM. How General Practitioners Assess Risks in Using New Drugs. Journal of the Royal College of General Practitioners 1975; 25:383-6.

Williamson PM. The Adoption of New Drugs by Doctors Practicing in Group and Solo Practice. Social Science and Medicine 1975; 9:233-6.

Williamson D,Cooper, J,Kotzan J. Consultant pharmacist impact on antihypertensive therapy in a geriatric long-term care facility. Hosp Formulary 1984; 19(2):123-8.

Williams P. The use of prescribed psychotropic medicines. Pub Hlth Rev 1980b; 9(3-4):215-47.

Williams P. Recent trends in the prescribing of psychotropic drugs. Health Trends 1980b; 12:6-7.

Wilson CWM. Therapeutic sources of prescribing in Great Britain. J New Drugs 1963; 3:276-86.

Wingert WA,et al. 1975. A study of the quality of prescriptions issued in a busy pediatric emergency room ; Pub Health Reports:90(5)-402.

Wiseman SM, Spencer-Peet J. Prescribing for alcoholics:A survey of drugs taken prior to admission to an alcoholism unit. The Practitioner 1985; 229:88-9.

Witte KW, Nelson AA, Hutchinson RA. Effect of pharmacist consultation on rational antimicrobial therapy. Am J Hosp Pharm 1980; 37:829-32.

Wolfe SM. Mis-prescribing: causes and remedies. Internist 1982; :8-10.

Wolff S. The social responsibility of the physician in prescribing mind-affecting drug. In: Social aspects of the medical use of psychotropic drugs 1974.

Wolfson DJ, Williamson PM. Prescribing Restrictions:Implications and Reactions. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1981; 15(7-8):594-7.

Wolfson AD, Tuohy CJ. Opting out of Medicare: private medical markets in Ontario. Ontario Economic Council Research Study. Toronto: University of Toronto Press, 1980.

WHO 1980 Background Document for Reference and Use at the Technical Discussions on National Policyand Practices in Regard to Medicinal Products and Related International Problems. A31 - Technical Discussions - 1, Geneva, 1978.

World Health Organization Expert Committee. Use of essential drugs. WHO Technical Report Series No. 685. Geneva: WHO, 1983.

World Health Organizatin. The selection of essential drugs. Technical Report Series No. 615. Geneva: World Health Organization, 1977.

World Health Organization. Health Care in the Elderly: Report of the Technical Group on the Use of Medicaments of the elderly. Drugs 1981; 22:279-94.

World Health Organization. Studies in Drug Utilization: Methods and Applications. Regional Publications European Series 8, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1979.

World Health Organization. Guidelines for evaluation of drugs for use in man. WHO 1975; TRS563.

World Health Organization. Consumption of drugs: report on a symposium, Oslo, 1969. Regional Office for Europe 1970; WHO:Copenhagen-3102.

World Health Organization. The Selection of Essential Drugs. Technical Report Series, No. 641. Geneva: WHO, 1979,

World Health Organization. Use of essential drugs. Second report: WHO Technical Report Series 722. Geneva: WHO, 1985.

Worthen DB. Prescribing influences: an overview. British Journal of Medical Education 1973; 7:109-17.

Wrobel LS, Burris D. Implementing a unit dose drug distribution system. Hosp Mater Manage Q 1980; 2(Nov):19-27.

Yarborough FY, Laventurier MF. Peer Review Works via a Committee of 7:6 Pharmacists Plus 1 Physician. Pharmacy Times 1974; 40:58-63.

Yesalis C, Norwood GJ, Lipson D. Potential impact on prepayment on medicaid drug costs. Contemporary Pharmacy Practice 1979.

Yesalis C, Norwood GJ, Lipson D, et al. Capitation payment for pharmacy servics: Impact on Generic Substitution. Medical Care 1980; 18:816-28.

Yesalis CE, Lipson DP, Norwood GJ, et al. Capitation payment for pharmacy services: I. Impact on drug use and pharmacist dispensing behaviour. Med Care 1984; 22(8):737-45.

Yesalis CE, Norwood GJ, Helling DK, et al. Capitation payment for pharmacy services. Part 2. Impact on costs. Med Care 1984; 22:746-54.

Yorio D, Myers R, Chan L, et al. Cost comparison of decentralized unit-dose and traditional pharmacy services in a 600-bed community hospital. Am J Hosp Pharm 1972; 29:922-7.

Yosselson S, Superstine E. Drug Utilization patterns in Israel. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1977; 11(11):678-80.

Yosselson S, Superstine S, Sternik D, Liebenzon D. Prescribing patterns in psychiatric hospitals in Israel. Acta psychiat scand 1979; 60:477-82.

Young JH. Even to a sucking infant: Nostrums and Children. Transactions and Studies Medicine History Series 1979; 1(1):5-32.

Young WW, Bell JE, Bouchard VE, et al. Clinical pharmacy services: prognostic criteria for selective patient monitoring. Part I. Am J Hosp Pharm 1974; 31:562-8.

Yudkin JS. The economics of pharmaceutical supply in Tanzania. Int J Health Serv 1980; 10(3):455-77.

Yudkin JS. Use and misuse of drugs in the third world. Dan Med Bull 1984; 31:11-7.

Zaske DE, Bootman JL, Solem LB, et al. Increased burn patient survival with individualized dosages of gentamicin. Surgery 1982; 91:142-149.

Zaske DE, Sawchuk RJ, Gerding DN, et al. Increased dosage requirements of gentamicin in burn patients. J Trauma 1976; 16:824-8.

Zawadski RT, Glazer G, Lurie E. Psychotropic drug use among institutionalized and noninstitutionalized medicaid aged in California. Journal of Gerontology 1978; 33(6):825-34.

Zborowski M. Cultural components in response to pain. Social Issues 1952; 8:16-30.

Zelnio RN. Interaction among the criteria physicians use when prescribing. Medical Care 1982; 20(3):277-85.

Zeman BT, Pike M, Samet C. The Antibiotic Utilization Committee. Hospitals JAHA 1974; 48(8):73-6.

Zilz DA. Drug Insurance and the Quality of Care Proceedings of the Nat Conf on Drug Coverage Under National Health Ins. DHEW Pub No. (PHS) 78-3208 Washington, DC:INCHSE 1977 1977; 19-23.

Zilz D. Pharmacist membership on hospital usage review committee. Am J Hosp Pharm 1976; 33:429.

Zilz D. Drug utilization review at University of Wisconsin Hospitals. . Hospital Formulary 1978; 13(10):806.

Zimmer JG. Medical evaluation studies in long-term care facilities. J Am Geriatr Soc 1979; 27(2):62-72.

Zola IK. Studying the decision to see a doctor: review, critique, corrective. Adv in Psychosom Med 1972; 8:216-36.

Zola IK. Pathways to the doctor - from person to patient. Soc Sci and Med 1973; 7:677-89.